(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 699 226**

(51) Int. Cl.:

C07D 217/26	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01)
A61P 7/02	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)
A61K 31/4375	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2012** **E 14195397 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018** **EP 2899183**

(54) Título: **Compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos como inhibidores del factor XIa**

(30) Prioridad:

14.10.2011 US 201161547305 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

ORWAT, MICHAEL J.;
PINTO, DONALD J.P. y
SMITH II, LEON M.

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 699 226 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

Compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos como inhibidores del factor XIa

Campo de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de tetrahidroisoquinolina (THQ) sustituida y los análogos de los mismos, que son inhibidores del factor XIa o calicreína plasmática, composiciones que los contienen y dichos compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento o en la profilaxis de trastornos tromboembólicos.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades tromboembólicas siguen siendo la principal causa de muerte los países desarrollados a pesar de la disponibilidad de anticoagulantes tales como la warfarina (COUMADIN®), la heparina, las heparinas de bajo peso molecular (LMWH) y los pentasacáridos sintéticos y los agentes antiagregantes plaquetarios tales como el ácido acetilsalicílico y el clopidogrel (PLAVIX®). El anticoagulante oral warfarina inhibe la maduración post-traduccional de los factores de coagulación VII, IX, X y la protrombina, y ha demostrado ser eficaz tanto en trombosis venosas como arteriales. Sin embargo, su uso es limitado debido a su estrecho índice terapéutico, a la lenta aparición del efecto terapéutico, a las numerosas interacciones dietéticas y farmacológicas y a una necesidad de monitorizar y de ajustar la dosis. Por lo tanto, el descubrimiento y el desarrollo de anticoagulantes orales seguros y eficaces para la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de trastornos tromboembólicos está siendo cada vez más importante.

Una metodología es inhibir la generación de trombina mediante un direccionamiento hacia la inhibición de la coagulación del factor XIa (FXIa). El factor XIa es una proteasa de serina plasmática implicada en la regulación de la coagulación sanguínea, que es iniciada *in vivo* por la unión del factor tisular (TF) al factor VII (FVII) para generar el factor VIIa (FVIIa). El complejo resultante TF:FVIIa activa el factor IX (FIX) y el factor X (FX), lo que da lugar a la producción del factor Xa (FXa). El FXa generado cataliza la transformación de la protrombina en pequeñas cantidades de trombina antes de que su ruta sea cerrada por el inhibidor de la ruta del factor tisular (TFPI). El proceso de coagulación se propaga después adicionalmente a través de la activación retrógrada de los Factores V, VIII y XI en cantidades catalíticas de trombina (Gailani, D. et al., Arterioscler. Throb. Vasc. Biol., 27: 2507 - 2513 (2007).) El estallido de trombina resultante convierte el fibrinógeno en fibrina, que polimeriza para formar el armazón estructural de un coágulo sanguíneo y activa las plaquetas, que son un componente celular clave de la coagulación (Hoffman, M., Blood Reviews, 17: S1 - S5 (2003)). Por lo tanto, el factor XIa juega un papel clave en la propagación de este bucle de amplificación, y por lo tanto es un objetivo atractivo para la terapia antitrombótica.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituida y los análogos de los mismos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, que son útiles como inhibidores selectivos de las enzimas proteasas de serina, especialmente del factor XIa y/o de la calicreína plasmática.

También se desvelan en el presente documento procesos e intermedios para la elaboración de los compuestos de la presente invención.

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

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

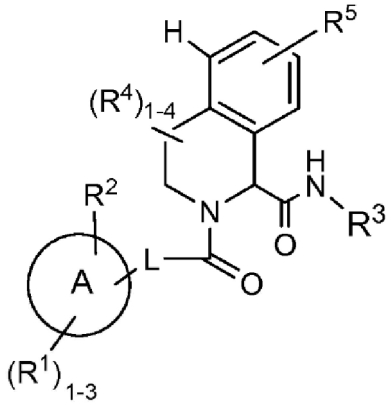
Los compuestos de la invención pueden usarse solos, junto con otros compuestos de la presente invención o junto con uno o más, preferentemente uno o dos, de otro(s) agente(s).

Estas y otras características de la invención se establecerán de una forma expandida en la divulgación, que sigue.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

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



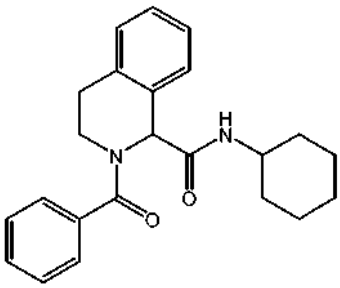
(IX)

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

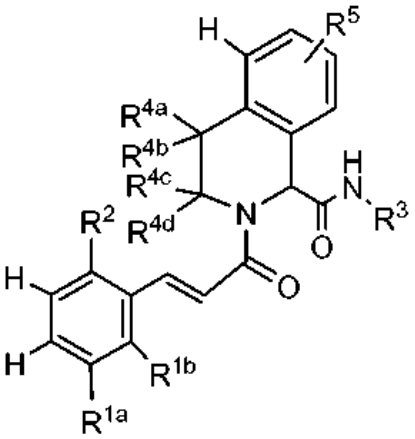
el anillo A es carbociclo C_{3-10};
L se selecciona entre el grupo que consiste en: un enlace, $-CHR^{10}CHR^{10}-$, $-CR^{10}=CR^{10}-$ y $-C\equiv C-$;
R^1, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2}, -O(alquilo C_{1-4}), CN, $-CH_2NH_2$ y $-C(=NH)NH_2$;
R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, CN, OH, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, CO(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, CO_2H y un heterociclo de entre 5 y 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1 - 4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 1 - 2 R^{2a};
R^{2a}, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4}, CO_2H, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2O$ alquilo C_{1-4} y $-CH_2NH_2$;
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: carbociclo C_{3-10} sustituido con 1 - 3 R^{3a} y heterociclo de 5 - 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1 - 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR^7, O y $S(O)_p$; en el que dicho heterociclo está sustituido con 1 - 3 R^{3a};
R^{3a}, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4}, -OH, alcoxi C_{1-4}, -CN, $-NH_2$, ,-NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$-alquilen C1-4-O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2$-alquilen C_{1-4}-O-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2$-alquilen C_{1-4}-O-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-6}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4} $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CONHCO_2$alquilo C_{1-4}, -CONH-alquilen C_{1-4} -NHCO(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4} $-CONH_2$, -NHCOalquilo C_{1-4}, $-NHCO_2$alquilo (C_{1-4}), R^c, $-CONHR^c$ y $-CO_2R^c$;
R^4, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo y alquilo C_{1-4};
R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R_b, alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-2 R_b, -OH, -CN, $-NH_2$, -N(alquilo $C_{1-4})_2$, -OCO(alquilo C_{1-4}), -O-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -O-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-CONR^9$(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONR^9$-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), $-CONR^9$-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-CONR^9$-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), $-NR^9$COalquilo C_{1-4}, $-NR^9CO_2$alquilo C_{1-4}, $-NR^9$CONH(alquilo C_{1-4}), $-NR^9CONR^9$-alquilen C_{1-4} $-CO_2$alquilo C_{1-4}, $-NR^9$-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NR^9SO_2$(alquilo C_{1-4}), -S(alquilo C_{1-4}), $-SO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, R^8, alquenilen C_{2-4}-R^8, $-OR^8$, $-COR^8$, alquenilen C_{2-4}-COR^8, $-CONR^9R^8$, $-NR^9COR^8$, $-NR^9CO_2R^8$ y $-NR^9CONR^9R^8$;
R^7, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4}, COalquilo C_{1-4}, CO_2(alquilo C_{1-4}), CO_2Bn, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2alquilo C_{1-4}, fenilo, bencilo y $-CO_2$-alquilen C_{1-4}-arilo;
R^8, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en:
$-(CH_2)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NR^a, O y $S(O)_p$; en el que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-3 R_b;
R^9, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-4};
R^{10}, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, OH y alquilo C_{1-4};
R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$;
R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, N(alquilo $C_{1-4})_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo $C_{1-4})_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N^+(alquilo $C_{1-4})_2$-

alquilen C_{1-4}-O-P(O)$(OH)_2$, -NHCO_2(alquilo C_{1-4}), -R^c, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$;
R^c se selecciona, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en: -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-fenilo y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$; en el que cada resto de anillo está sustituido con 0-2 R^d;
R^d se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, halo, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo $C_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}) y heterociclo que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$;
n, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;
p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2;

con la condición de que el compuesto no sea



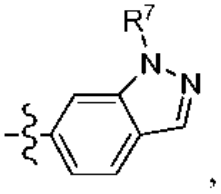
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (X):



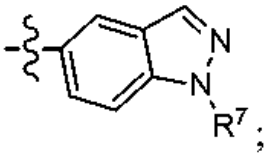
(X)

o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, dentro del ámbito del primer aspecto, en la que:

R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2} y metoxi;
R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y halo;
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CN, OH, alcoxi C_{1-4}, -CHF_2, -CF_3, -CH_2NH_2, -$OCHF_2$, -CO(alquilo C_{1-4}), -$CONH_2$, -COOH, triazol sustituido con R^{2a} y tetrazol sustituido con R^{2a};
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a}, piridilo sustituido con 1-2 R^{3a},



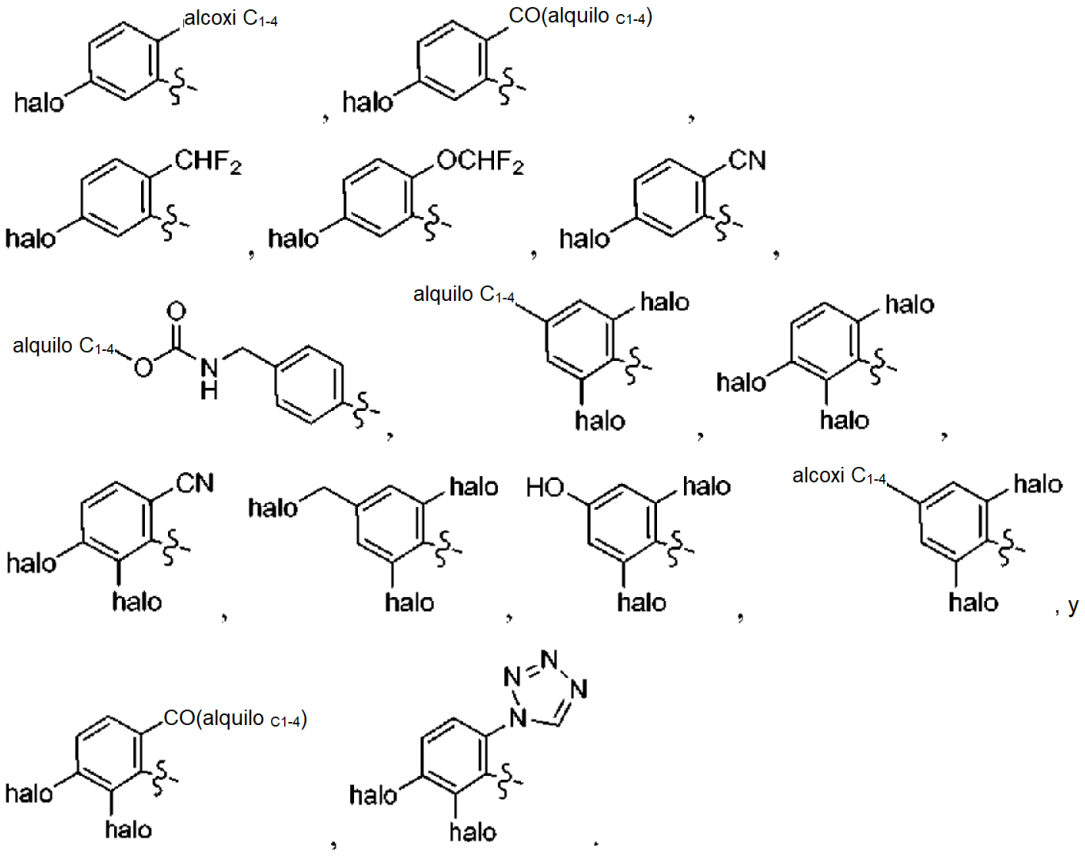
y



R^{3a}, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, F, Cl, alquilo C_{1-4}, -OH, -O(alquilo C_{1-4}), -CN, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CONHCO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHCOalquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nNHCO_2$(alquilo C_{1-4}) y R^c;
R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4b} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, F y alquilo C_{1-4};
R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquil C_{1-4}-CN, -O(alquilo C_{1-4}), -O-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-OR^8$, $-CONR^9R^8$ y $-NR^9CO_2R^8$;
R^8 es $-(CH_2)_n$-fenilo;
R^c es $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NH, $N(CO_2Me)$, O y S; y n, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;

En otra forma de realización, el anillo A es fenilo.

En otro aspecto, es anillo A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



En otra forma de realización, L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, $-CH_2CH_2-$, -CH=CH-, -C(Me)=CH- y -C≡C-.

En otra forma de realización, L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, $-CH_2CH_2-$, -CH=CH- y -C(Me)=CH.

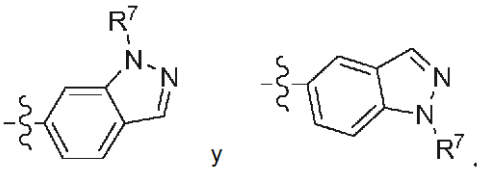
En otra forma de realización, L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, $-CH_2CH_2-$ y -CH=CH-.

En otra forma de realización, L es -CH=CH-.

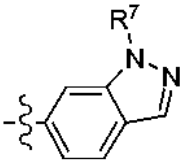
En otra forma de realización, R^3 es fenilo sustituido con R^{3a}.

En otra forma de realización, R^3 es ciclohexilo sustituido con R^{3a}.

En otra forma de realización, R^3 es un heterociclo sustituido con R^{3a} y elegido de entre:



En otra forma de realización, R^3 es



sustituido con R^{3a}.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto elegido de entre los ejemplos ejemplificados o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto elegido de entre cualquier lista de subconjunto de los compuestos en el ámbito de los ejemplos ejemplificados o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen unos valores de la Ki del Factor XIa ≤ 10 μM.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen unos valores de la Ki del Factor XIa ≤ 1 μM.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen unos valores de la Ki del Factor XIa ≤ 0,5 μM.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención tienen unos valores de la Ki del Factor XIa ≤ 0,1 μM.

II. OTRAS FORMAS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCIÓN

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

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

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

También se desvela en el presente documento un proceso para la elaboración de un compuesto de la presente invención.

También se desvela en el presente documento un intermedio para la elaboración de un compuesto de la presente invención.

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

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

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

También se desvela en el presente documento el uso de un compuesto de la presente invención o de un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un primer y un segundo agente terapéutico para su uso en tratamiento y/o profilaxis de un trastorno tromboembólico, en los que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y el segundo agente terapéutico es al menos un agente elegido de entre un segundo inhibidor del factor XIa, un agente anticoagulante, un agente antiagregante plaquetar, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente elegido de entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazonas, piroxicam, ticlopidinas, clopidogrel, tirofibano, eptifibatidas, abciximab, melagatran, desulfatohirudinas, activador tisular del plasminógeno, activador tisular del plasminógeno modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiagregante plaquetar. Preferentemente, el (los) agente(s) antiagregante(s) plaquetar(es) es (son) clopidogrel y/o ácido acetilsalicílico, o una combinación de los mismos.

El trastorno tromboembólico incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos arteriales cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos. Algunos ejemplos del trastorno tromboembólico incluyen, pero no se limitan a, angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ictus isquémica temporal, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie arterial que promueve la trombosis.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o en la profilaxis de un trastorno inflamatorio. Algunos ejemplos del trastorno inflamatorio incluyen, pero no se limitan a, septicemia, síndrome de distrés respiratorio agudo y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

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

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

La presente invención puede ser materializada en otras formas específicas sin desviarse de los atributos esenciales de la misma. Esta invención engloba todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención mencionados en la misma. Se entiende que cualquiera y todas las formas de realización de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra forma de realización o formas de realización para describir formas de realización adicionales. También debe entenderse que cada elemento individual de las formas de realización es su propia forma de realización independiente. Adicionalmente, se entiende que cualquier elemento de una forma de realización puede combinarse con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier forma de realización para describir una forma de realización adicional.

III. QUÍMICA

A lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones anexas, una fórmula o un nombre químico dado debe englobar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y racematos del mismo, cuando existan dichos isómeros. Salvo que se indique de otro modo, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están en el ámbito de la invención. También puede haber presentes muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas anulares, y similares, en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans (o E y Z) de los compuestos de la presente invención y pueden ser aislados en forma de una mezcla de isómeros o como formas isómeras individuales. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse mediante una resolución de las formas racémicas o mediante una síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procesos usados para la preparación de los compuestos de la presente invención y de los intermedios elaborados en la misma se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse mediante los métodos convencionales, por ejemplo, mediante una cromatografía o una cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de una sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están en el ámbito de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto puede ser convertida en otra forma. Una base o un ácido libre puede ser convertido en una sal; una sal puede ser convertida en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isómeros de la presente invención puede separarse en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, las formas libres y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno están transpuestos a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas son consecuentemente reorganizados. Debería entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas en la invención.

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

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo de carbono quiral. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan según se describe en el presente documento para indicar configuración(es) atómica(s) con respecto a una molécula de núcleo, y pretenden usarse según se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68, 2193 - 2222 (1996)).

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

Según se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_1 a C_{10}" o "alquilo C_{1-10}" (o alquileno), pretenden incluir grupos alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9 y C_{10}. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C_1 a C_6" o "alquilo C_1-C_6" representan un alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede no estar sustituido o estar sustituido estando al menos un hidrógeno reemplazado por otro grupo químico. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C_0" o "alquileno C_0", se pretende indicar un enlace directo.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretenden incluir cadenas hidrocarbonadas con una configuración tanto lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente entre uno y dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C_2 a C_6" o "alquenilo C_{2-6}" (o alquenileno) pretenden incluir grupos alquenilo C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Algunos ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3, pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretenden incluir cadenas hidrocarbonadas con una configuración tanto lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente entre uno y tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C_2 a C_6" o "alquinilo C_{2-6}" (o alquinileno), pretenden incluir grupos alquinilo C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C_1 a C_6 " o "alcoxi C_{1-6}" (o alquiloxi), pretenden incluir grupos alcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Algunos ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Algunos ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Algunos ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C_1 a C_6" o "haloalcoxi C_{1-6}", pretenden incluir grupos haloalcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Algunos ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas anulares mono, bi o policíclicos. "Cicloalquilo C_3 a C_7" o "cicloalquilo C_{3-7}" pretenden incluir grupos cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropil están incluidos en la definición de "cicloalquilo".

Según se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo hidrocarbonado estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Algunos ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano (decalina), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se muestra anteriormente, los anillos con puente también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). Algunos carbociclos preferidos, salvo que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se aprecia que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene un puente, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Según se usa en el presente documento, el término "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema anular estable carbocíclico de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. Entre los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado con un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo carbonado de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo radical en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Algunos ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero no se limitan a, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Las fracciones arilo son bien conocidas y se describen, por ejemplo, en Hawley's Condensed Chemical Dictionary (13ª Ed.), Lewis, R. J., ed., J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C_6 o C_{10}" o "arilo C_{6-10}" se refieren a fenilo y naftilo. Salvo que se especifique de otro modo, el "arilo", el "arilo C_6 o C_{10}" o el "arilo C_{6-10}" o el "residuo aromático" puede no estar sustituido o estar sustituido con entre 1 y 5 grupos, preferentemente con entre 1 y 3 grupos, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H y CO_2CH_3.

El término "bencilo,", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo, en el que dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 grupos, preferentemente con entre 1 y 3 grupos, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H y CO_2CH_3.

Según se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, o heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14

miembros que está saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos policíclicos elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N → O y $S(O)_p$, en la que p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en la que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su radical en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y de O del heterociclo excede 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y de O del heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", pretende incluir heteroarilo.

Algunos ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azetidinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, *6H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También están incluidos los anillos condensados y los compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los anteriores heterociclos.

Algunos ejemplos de heterociclos de entre 5 y 10 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranoílo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoílo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Algunos ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranoílo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También están incluidos los anillos condensados y los compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los anteriores heterociclos.

Según se usa en el presente documento, el término "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema anular heterocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado con un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo o un carbociclo de 6 miembros (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su radical en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y de O del heterociclo excede 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y de O del heterociclo no sea mayor de 1.

Algunos ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, pero no se limitan a, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4- tetrahidro-quinazolinilo.

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

Los anillos con puente también están incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Algunos ejemplos de anillos con puente incluyen, pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Se aprecia que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene un puente, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

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

Según se indica en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo que no es hidrógeno, con la condición de que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces están sustituidos 2 hidrógenos del átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en fracciones aromáticas. Cuando se dice que un sistema anular (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el doble enlace sea parte (es decir, esté dentro) del anillo. Los dobles enlaces anulares, según se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En los casos en los que haya átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, éstos pueden ser convertidos en los N-óxidos mediante un tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N → O).

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

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

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, en el ámbito de un juicio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y/u otros problemas o complicaciones, conforme con una proporción de riesgo / beneficio razonable.

Según se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto parental es modificado mediante la elaboración de sales ácidas o básicas del mismo. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico,

tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico e isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser sintetizadas a partir del compuesto parental que contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden ser preparadas mediante la reacción de las formas de ácido o de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos; generalmente se prefiere un medio no acuoso como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de las sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

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

Se entiende que un "compuesto estable" y una "estructura estable" indican un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y su formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, $S(O)_2H$ o S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas disolventes, ya sean orgánicos o inorgánicos. Esta asociación física incluye puentes de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será susceptible de ser aislado, por ejemplo, cuando hay una o más moléculas de disolvente incorporadas en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente del solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o en una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas del disolvente. "Solvato" engloba tanto solvatos en fase de solución como solvatos aislables. Algunos ejemplos de solvatos incluyen, pero no se limitan a, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en la materia.

Las abreviaturas usadas en el presente documento se definen como sigue: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "ºC" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "µl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "t. a." para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "sat. "para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Mass Spec" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas de ionización por electronebulización, "AR" para alta resolución, "EMAR" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para espectrometría de masas con cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida a alta presión, "RP HPLC" para HPLC en fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia nuclear con efecto Overhauser, "^1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuartete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercios y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son las designaciones estereoquímicas familiares para los expertos en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
i-Pr	isopropilo
Bu	butilo
i-Bu	isobutilo
f-Bu	*terc*-butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
AcOH o HOAc	ácido acético
$AlCl_3$	cloruro de aluminio
AIBN	azobisisobutironitrilo
BBr_3	tribromuro de boro
BCl_3	tricloruro de boro
BEMP	2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina

BOC o Boc	*terc*-butoxicarbonilo
Reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio
Reactivo de Burgess	metanimidato de 1-metoxi-n-trietilamoniosulfonilo
CBz	carbobenciloxi
CH_2Cl_2	diclorometano
CH_3CN o ACN	acetonitrilo
$CDCl_3$	cloroformo deuterado
$CHCl_3$	cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido *meta*-cloroperbenzoico
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
$Cu(OAc)_2$	acetato de cobre (II)
Cy_2NMe	n-ciclohexil-n-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-beniziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA	diisopropiletilamina (base de Hunig)
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(R)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino) propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano) benceno
EDC	*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de *N*-(3-dimtilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
(S,S)-EtDuPhos Rh (I)	trifluorometansulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)bencen(1,5-ciclooctadieno) rodio (I)
Et_3N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et_2O	éter dietílico
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetilen)(triciclohexilfosfina) rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N*'-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxin-1-etansulfónico
Hex	hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H_2SO_4	ácido sulfúrico
K_2CO_3	carbonato de potasio
KOAc	acetato de potasio
K_3PO_4	fosfato de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
GS	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
$NaHCO_3$	bicarbonato de sodio
Na_2CO_3	carbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na_2SO_3	sulfito de sodio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH3	amoniaco
NH_4Cl	cloruro de amonio
NH_4OH	hidróxido de amonio
OTf	triflato o trifluorometansulfonato

$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph_3PCl_2	dicloruro de trifenilfosfina
GP	grupo protector
$POCl_3$	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetisilil)etoximetilo
SiO_2	óxido de silicio
$SnCl_2$	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra-*n*-butilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
$TMSCHN_2$	trimetilsilildiazometano
T3P	anhídrido del ácido propanfosfónico
TRIS	tris (hidroximetil)aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados de diversas formas conocidas por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados mediante el uso de los métodos descritos a continuación, junto con los métodos sintéticos conocidos en la materia de la química orgánica sintética, o mediante variaciones de los mismos, según apreciarán los expertos en la materia. Algunos métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación. Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente o en una mezcla disolvente apropiada para los reactivos y los materiales empleados, y adecuados para las transformaciones que se están efectuando. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica comprenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en algunas ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso en particular con respecto a otro, con objeto de obtener un compuesto de la invención deseado.

También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un informe acreditado que describe las muchas alternativas para el practicante experto es Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., Wiley-Interscience (1999)).

IV. BIOLOGÍA

Aunque la coagulación sanguínea es esencial en la regulación de la homeostasis de un organismo, también está implicada en muchas afecciones patológicas. En la trombosis puede formarse un coágulo sanguíneo, o trombo, y obstruir localmente la circulación, provocando una isquemia y daños en órganos. Alternativamente, en un proceso conocido como embolia, el coágulo puede desplazarse y posteriormente quedar atrapado en un vaso distal, donde provocará de nuevo una isquemia y daños en órganos. Las enfermedades que aparecen tras la formación de trombos patológicos se denominan en conjunto trastornos tromboembólicos, que incluyen el síndrome coronario agudo, la angina inestable, el infarto de miocardio, la trombosis en la cavidad cardiaca, la ictus isquémica, la trombosis venosa profunda, la enfermedad arterial oclusiva periférica, el ataque isquémico transitorio y la embolia pulmonar. Además, puede producirse una trombosis en superficies artificiales en contacto con la sangre, incluyendo catéteres, endoprótesis vasculares, válvulas cardiacas artificiales y membranas de hemodiálisis.

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

Frecuentemente se administran agentes antitrombóticos a los pacientes en riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica debido a la presencia de uno o más factores de riesgo predisponentes de la tríada de Virchow, para prevenir la formación de un trombo oclusivo (prevención primaria). Por ejemplo, en una situación de cirugía ortopédica (por ejemplo, sustitución de cadera y rodilla), frecuentemente se administra un agente antitrombótico antes de un procedimiento quirúrgico. El agente antitrombótico contrarresta los estímulos protrombóticos ejercidos por las alteraciones en el flujo vascular (estasis), la potencial lesión quirúrgica en la pared vascular, así como los cambios en la composición de la sangre debido a la respuesta en fase aguda relacionada con la cirugía. Otro ejemplo del uso de un agente antitrombótico para la prevención primaria es la administración de ácido acetilsalicílico, un inhibidor de la activación de las plaquetas, a pacientes en riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular trombótica. Algunos factores de riesgo bien reconocidos en esta situación incluyen la edad, el género masculino, la

hipertensión, la diabetes sacarina, las alteraciones lipídicas y la obesidad.

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

Los agentes antitrombóticos también son administrados para el tratamiento del estado patológico (es decir, para detener su desarrollo) una vez que ya ha comenzado. Por ejemplo, los pacientes que se presentan con una trombosis venosa profunda se tratan con anticoagulantes (es decir, heparina, warfarina o LMWH) para prevenir un crecimiento adicional de la oclusión venosa. Con el tiempo, estos agentes también pueden causar una regresión del estado patológico debido a que el equilibrio entre los factores protrombóticos y las rutas anticoagulantes / profibrinolíticas se modifica a favor de estas últimas. Algunos ejemplos en el lecho vascular arterial incluyen el tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio o con síndrome coronario agudo o con ácido acetilsalicílico y clopidogrel para prevenir el crecimiento adicional de oclusiones vasculares y finalmente dar lugar a una regresión de las oclusiones trombóticas.

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

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

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

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

Una prueba adicional de los efectos anti-tromboembólicos del direccionamiento al factor XI deriva de ratones deficientes en el factor XI. Se ha demostrado que una deficiencia completa en el fXI protegía a los ratones frente a una trombosis arterial en la carótida inducida por cloruro férrico ($FeCl_3$) (Rosen et al., Thromb. Haemost., 87: 774 - 777 (2002); Wang et al., J. Thromb. Haemost., 3: 695 - 702 (2005)). También, una deficiencia en el factor XI rescata el fenotipo mortal perinatal de una deficiencia completa en la proteína C (Chan et al., Amer. J. Pathology, 158: 469 - 479 (2001)). Adicionalmente, los anticuerpos de babuino con reactividad cruzada que bloquean la función del factor XI humano protegieron frente a una trombosis por anastomosis arteriovenosa en el babuino (Gruber et al., Blood, 102: 953 - 955 (2003)). Una prueba del efecto antitrombótico de los inhibidores de molécula pequeña del factor XIa también se divulga en la Solicitud de Patente de EE.UU. publicada n.º 2004/0180855A1. Tomados conjuntamente, estos estudios sugieren que el direccionamiento al factor XI reducirá la propensión a enfermedades trombóticas y tromboembólicas.

Las pruebas genéticas indican que el factor XI no es necesario para una homeostasis normal, lo que implica un perfil de seguridad superior del mecanismo del factor XI en comparación con los mecanismos antitrombóticos competidores. Al contrario que en la hemofilia A (una deficiencia en el factor VIII) o en la hemofilia B (una deficiencia en el factor IX), las mutaciones en el gen del factor XI que provocan una deficiencia en el factor XI (hemofilia C) dan como resultado únicamente una diátesis hemorrágica entre leve y moderada caracterizada principalmente por una hemorragia postoperatoria o postraumática, pero raramente espontánea. Las hemorragias postoperatorias se producen en su mayor parte en tejidos con elevadas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, en la cavidad oral y en el sistema urogenital). La mayoría de los casos son identificados de forma fortuita por una prolongación preoperatoria del aPTT (sistema intrínseco) sin ningún antecedente previo de hemorragia.

El aumento en la seguridad de la inhibición del XIa como una terapia anticoagulante está apoyado adicionalmente por el hecho de que los ratones con el gen del Factor XI inactivado, que no tienen proteína del factor XI detectable, experimentan un desarrollo normal y tienen una esperanza de vida normal. No se ha apreciado ninguna evidencia de hemorragia espontánea. El aPTT (sistema intrínseco) está prolongado de una forma dependiente de la dosis génica. Interesantemente, incluso después de una estimulación importante del sistema de coagulación (transección de la cola), el tiempo de hemorragia no está significativamente prolongado en comparación con los machos de la camada naturales y heterocigóticos (Gailani, D., Frontiers en Bioscience, 6: 201 - 207 (2001); Gailani, D. et al., Blood Coagulation and Fibrinolysis, 8: 134 - 144 (1997).) Tomadas conjuntamente, estas observaciones sugieren que unos elevados niveles de inhibición del factor XIa deberían ser bien tolerados. Esto contrasta con los experimentos de direccionamiento génico con otros factores de coagulación, excluyendo el factor XII.

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

La calicreína plasmática es un cimógeno de una proteasa de serina de tipo tripsina y está presente en el plasma a entre 35 y 50 µg/ml. La estructura génica es similar a la del factor XI. Globalmente, la secuencia de aminoácidos de la calicreína plasmática tiene una homología del 58 % con la del factor XI. La activación proteolítica por parte del factor XIIa en un enlace interno 1389-R390 produce una cadena pesada (371 aminoácidos) y una cadena ligera (248 aminoácidos). El sitio activo de la calicreína plasmática está contenido en la cadena ligera. La cadena ligera de la calicreína plasmática reacciona con inhibidores de la proteasa, incluyendo la macroglobulina alfa 2 y el inhibidor C1. Interesantemente, la heparina acelera significativamente la inhibición de la calicreína plasmática por parte de la antitrombina III en presencia de cininógeno de alto peso molecular (HMWK). En la sangre, la mayoría de la calicreína plasmática circula en un complejo con el HMWK. La calicreína plasmática escinde el HMWK para liberar bradicinina. La liberación de la bradicinina da como resultado un aumento en la permeabilidad y la vasodilatación vasculares (para una revisión, véase Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, páginas 103 - 122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier A. H., "Contact Activation", Thrombosis and Hemorrhage, páginas 105 - 128 (1998)).

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

También es deseable y preferible hallar compuestos con unas características ventajosas y mejoradas en comparación con los inhibidores de la proteasa de serina conocidos, en una o más de las siguientes categorías, que

se proporcionan como ejemplos y no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo la biodisponibilidad oral, la semivida y el aclaramiento; (b) propiedades farmacéuticas; (c) requisitos de dosificación; (d) factores que disminuyen las características de concentración en sangre máxima a mínima; (e) factores que aumentan la concentración del fármaco activo en el receptor; (f) factores que disminuyen la predisposición a interacciones farmacológicas clínicas; (g) factores que disminuyen los potenciales efectos secundarios adversos, incluyendo una selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) factores que mejoran el coste de elaboración o la viabilidad, (i) factores que son ideales para su uso como un agente por vía parenteral, tales como el perfil de solubilidad y la farmacocinética.

Los estudios preclínicos demostraron unos efectos antitrombóticos significativos de los inhibidores de molécula pequeña del factor XIa en modelos de conejo y de rata de trombosis arterial, a una dosis que conservaba la hemostasia (Wong P. C. et al., American Heart Association Scientific Sessions, Resumen n.º 6118, 12 - 15 de noviembre de 2006; Schumacher, W. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis, Vol. 3 (Supl. 1): P1228 (2005); Schumacher, W. A. et al., European Journal of Pharmacology, páginas 167 - 174 (2007)). Adicionalmente, se ha observado que la prolongación *in vitro* del aPTT por parte de inhibidores específicos del XIa es un buen factor pronóstico de la eficacia en nuestros modelos de trombosis. Por lo tanto, puede usarse el ensayo del aPTT *in vitro* como un marcador indirecto de la eficacia *in vivo.*

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

Según se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubren el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) la inhibición del estado patológico, es decir, la detención de su desarrollo; y/o (b) el alivio del estado patológico, es decir, causar la regresión del estado patológico.

Según se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" cubren el tratamiento preventivo de un estado patológico subclínico en un mamífero, particularmente en un ser humano, que aspira a reducir la probabilidad de la aparición de un estado patológico clínico. Los pacientes se eligen para una terapia preventiva basándose en factores que son conocidos por aumentar el riesgo de padecer un estado patológico clínico en comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento de un sujeto que todavía no ha presentado un estado patológico clínico, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda aparición de un estado patológico igual o similar.

Según se usa en el presente documento, una "reducción del riesgo" cubre las terapias que reducen la incidencia del desarrollo de un estado patológico clínico. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son algunos ejemplos de una reducción del riesgo.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra sola o en combinación para inhibir el factor XIa y/o la calicreína plasmática y/o para la prevención o el tratamiento de los trastornos recogidos en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado un efecto preventivo o terapéutico, tanto si se administran en combinación, en serie o simultáneamente.

El término "trombosis", según se usa en el presente documento, se refiere a la formación o a la presencia de un trombo (pl. trombos); la coagulación en el interior de un vaso sanguíneo que puede provocar una isquemia o un infarto en los tejidos a los que alimenta el vaso. El término "embolia", según se usa en el presente documento, se refiere a un bloqueo repentino de una arteria por un coágulo o un material foráneo que ha sido llevado a su sitio de alojamiento por el torrente sanguíneo. El término "tromboembolia", según se usa en el presente documento, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico portado por el torrente sanguíneo desde el sitio de origen hasta que tapona otro vaso. El término "trastornos tromboembólicos" implica trastornos tanto "trombóticos" como "embólicos" (definidos anteriormente).

El término "trastornos tromboembólicos" según se usa en el presente documento, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares o cerebrovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cavidades cardiacas o en la circulación periférica. El término "trastornos tromboembólicos" según se usa en el presente documento también incluye trastornos específicos elegidos de entre, pero no se limita a, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio o recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultantes de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre es expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. Algunos implantes o dispositivos médicos incluyen, pero no se limitan a: válvulas protésicas, válvulas artificiales, sondas permanentes, endoprótesis vasculares, oxigenadores sanguíneos, anastomosis, puertos de acceso vasculares, dispositivos de ayuda ventricular y corazones o cavidades cardiacas e injertos de vasos. Algunos procedimientos incluyen, pero no se limitan a: derivaciones cardiopulmonares, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otra forma de realización, el término

"trastornos tromboembólicos" incluye síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

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

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

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

El término "ictus", según se usa en el presente documento, se refiere a una ictus embólica o a una ictus aterotrombótica que aparece tras una trombosis oclusiva en las arterias carótida común, carótida interna o intracerebrales.

Se aprecia que la trombosis incluye la oclusión de un vaso (por ejemplo, después de una derivación) y la reoclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden ser el resultado de afecciones que incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicamentos o de hormonas y complicaciones del embarazo.

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

De forma análoga, la fibrilación arterial se asocia los trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo de la fibrilación arterial y de los subsiguientes trastornos tromboembólicos incluyen enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad de la válvula mitral no reumática, enfermedad cardiovascular hipertensiva, enfermedad pulmonar crónica y diversas anomalías cardiacas variadas, así como tirotoxicosis.

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

Los factores de riesgo de la trombofilia congénita incluyen la adquisición de mutaciones de función en factores de coagulación o la pérdida de mutaciones de función en las rutas anticoagulante o fibrinolítica.

La trombosis se ha asociado con diversos tipos de tumores, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, neoplasias gastrointestinales y linfoma de Hodgkin o no Hodgkin. Algunos estudios recientes sugieren que la frecuencia de cáncer en pacientes con trombosis refleja la frecuencia de un tipo de cáncer en particular en la población general (Levitan, N. et al., Medicine (Baltimore), 78 (5): 285 - 291 (1999); Levine M. et al., N. Engl. J. Med., 334 (11): 677 - 681 (1996); Blom, J. W. et al., JAMA, 293 (6): 715 - 722 (2005)). Por lo tanto, los cánceres más habituales asociados con la trombosis en los hombres son de próstata, colorrectal, de cerebro y de pulmón, y en mujeres son de mama, de ovario y de pulmón. La tasa observada de tromboembolia venosa (VTE) en los pacientes con cáncer es significativa. Las tasas variables de VTE entre los diferentes tipos de tumores están relacionadas lo más probablemente con la selección de la población de pacientes. Los pacientes con cáncer en riesgo de trombosis pueden presentar cualquiera o todos de los siguientes factores de riesgo: (i) la fase del cáncer (es decir, la presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) la cirugía y las terapias antineoplásicas, incluyendo la quimioterapia y (iv) las hormonas y los fármacos antiangiogénicos. Por lo tanto, es una práctica clínica habitual administrar a los pacientes que tienen tumores avanzados heparina o heparina de bajo peso molecular para prevenir los trastornos tromboembólicos. Varias preparaciones de heparinas de bajo peso molecular han sido aprobadas por la FDA para estas indicaciones.

Existen tres principales situaciones clínicas en las que considerar la prevención de la VTE en un paciente oncológico médico: (i) el paciente está en cama durante periodos prolongados de tiempo; (ii) el paciente ambulatorio está recibiendo quimioterapia o radiación; y (iii) el paciente tiene catéteres venosos centrales permanentes. La heparina no fraccionada (UFH) y la heparina de bajo peso molecular (LMWH) son eficaces agentes antitrombóticos en los pacientes oncológicos que experimentan una cirugía (Mismetti, P. et al., British Journal of Surgery, 88: 913 - 930 (2001).)

A. Ensayos *in vitro*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de la coagulación XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, la calicreína plasmática o la trombina, puede ser determinada mediante el uso de la pertinente proteasa de serina purificada, respectivamente y un apropiado sustrato sintético. La tasa de hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico por parte de la pertinente proteasa serina se midió tanto en ausencia como en presencia de los compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato dio como resultado la liberación de pNA (paranitroanilina), que se controló espectrofotométricamente mediante la medición del aumento en la absorbancia a 405 nm, o la liberación de AMC (aminometilcumarina), que se controló espectrofluorométricamente mediante la medición del aumento en la emisión a 460 nm con una excitación a 380 nm. Una disminución en la tasa de absorbancia o un cambio en la fluorescencia en presencia del inhibidor son indicativos de una inhibición de la enzima. Dichos métodos son conocidos por el experto en la materia. Los resultados de este ensayo están expresados como la constante de inhibición, K_i.

Las determinaciones del factor XIa se llevaron a cabo en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contiene NaCl 145 mM, KCl 5 mM y un 0,1 % de PEG 8000 (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific). Las determinaciones se llevaron a cabo mediante el uso de Factor XIa humano purificado a una concentración final de 75 - 200 pM (Haematologic Technologies) y del sustrato sintético S-2366 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX® o AnaSpec) a una concentración de 0,0002 - 0,001 M.

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

Las determinaciones del factor IXa se llevaron a cabo en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro de sodio 0,1 M, Refludan 0,0001 M (Berlex), TRIS base 0,05 M y un 0,5 % de PEG 8000 a un pH de 7,4. El Refludan se añadió para inhibir pequeñas cantidades de trombina en las preparaciones comerciales del Factor IXa humano. Las determinaciones se llevaron a cabo mediante el uso de Factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración de ensayo final de 20 - 100 nM y del sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefafluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0,0004 - 0,0005 M.

Las determinaciones del factor Xa se llevaron a cabo en tampón de fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contiene cloruro de sodio 0,2 M y un 0,5 % de PEG 8000. Las determinaciones se llevaron a cabo mediante el uso de Factor Xa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración de ensayo final de 150 - 1.000 pM y del sustrato sintético S-2222 (Bz-Ile-Glu (gamma-OMe, 50 %)-Gly-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) a una concentración de 0,0002 - 0,00035 M.

Las determinaciones del factor XIIa se llevaron a cabo en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contiene NaCl 145 mM, KCl 5 mM y un 0,1 % de PEG 8000. Las determinaciones se llevaron a cabo mediante el uso de Factor XIIa

humano purificado a una concentración final de 4 nM (American Diagnostica) y del sustrato sintético SPECTROZYME® #312 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; American Diagnostica) a una concentración de 0,00015 M.

Las determinaciones de la calicreína plasmática se llevaron a cabo en tampón de fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contiene cloruro de sodio 0,1 - 0,2 M y un 0,5 % de PEG 8000. Las determinaciones se llevaron a cabo mediante el uso de calicreína humana purificada (Enzyme Research Laboratories) a una concentración de ensayo final de 200 pM y del sustrato sintético S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) a una concentración de 0,00008 - 0,0004 M. El valor de la K_m usado para el cálculo de K era de entre 0,00005 y 0,00007 M.

Las determinaciones de la trombina se llevaron a cabo en tampón de fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contiene cloruro de sodio 0,2 M y un 0,5 % de PEG 8000. Las determinaciones se llevaron a cabo mediante el uso de trombina alfa humana purificada (Haematologic Technologies o Enzyme Research Laboratories) a una concentración de ensayo final de 200 - 250 pM y del sustrato sintético S-2366 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) a una concentración de 0,0002 - 0,00026 M.

La constante de Michaelis, K_m, para la hidrólisis del sustrato por cada proteasa, se determinó a 25 ºC mediante el uso del método de Lineweaver y Burk. Los valores de la K_i se determinaron dejando reaccionar la proteasa con el sustrato en presencia del inhibidor. Las reacciones se dejaron proceder durante periodos de 20 - 180 minutos (dependiendo de la proteasa) y se midieron las velocidades (el cambio en el índice de absorbancia o de fluorescencia frente al tiempo). Se usaron las siguientes relaciones para el cálculo de los valores de la K_i:

$(v_o - v_s) / v_s = I / (K_i (1 + S / K_m))$ para un inhibidor competitivo con un sitio de unión; o
$v_s / vo = A + ((B - A) / 1 + ((CI_{50} / (I)_n)))$; y
$K_i = CI_{50} / (1 + S / K_m)$ para un inhibidor competitivo
en las que:

v_o es la velocidad del control en ausencia del inhibidor;
v_s es la velocidad en presencia del inhibidor;
I es la concentración del inhibidor;
A es la actividad mínima remanente (habitualmente bloqueada en cero);
B es la actividad máxima remanente (habitualmente bloqueada en 1,0);
n es el coeficiente de Hill, una medida del número y de la cooperatividad de los potenciales sitios de unión del inhibidor;
CI_{50} es la concentración de inhibidor que produce una inhibición del 50 % en las condiciones de ensayo;
K_i es la constante de disociación del complejo enzima:inhibidor;
S es la concentración de sustrato; y
K_m es la constante de Michaelis para el sustrato.

La selectividad de un compuesto puede ser evaluada tomando la proporción entre el valor de K_i para una proteasa dada y el valor de K_i para la proteasa de interés (es decir, la selectividad frente al FXIa frente a la proteasa P = K_i para la proteasa P / K_i para el FXIa). Los compuestos con unas proporciones de selectividad > 20 se consideran selectivos. Los compuestos con unas proporciones de selectividad > 100 son preferidos, y los compuestos con unas proporciones de selectividad > 500 son más preferidos.

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación puede ser determinada mediante el uso de un ensayo de coagulación habitual o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación plasmático en presencia del inhibidor es indicativo de anticoagulación. El tiempo de coagulación relativo es el tiempo de coagulación en presencia de un inhibidor dividido por el tiempo de coagulación en ausencia de un inhibidor. Los resultados de este ensayo pueden expresarse como CI1,5x o CI2x, la concentración de inhibidor necesaria para aumentar el tiempo de coagulación en un porcentaje del 50 o del 100, respectivamente. El CI1,5x o el CI2x se calculan mediante la interpolación lineal a partir de la representación gráfica del tiempo de coagulación relativo frente a la concentración de inhibidor mediante el uso de una concentración de inhibidor que abarca los CI1,5x o los CI2x.

Los tiempos de coagulación se determinan mediante el uso de plasma humano normal citratado, así como de plasma obtenido a partir de diversas especies de animales de laboratorio (por ejemplo, rata o conejo). Un compuesto se diluye en plasma comenzando con una dilución de la solución madre en DMSO 10 mM. La concentración final de DMSO es menor del 2 %. Los ensayos de coagulación plasmática se llevan a cabo en un analizador de coagulación automático (Sysmex, Dade-Behring, Illinois). De forma análoga, los tiempos de coagulación pueden determinarse a partir de especies de animales de laboratorio o de seres humanos a los que se les han administrado los compuestos de la invención.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) se determina mediante el uso de ALEXIN® (Trinity Biotech, Irlanda) o de ACTIN® (Dade-Behring, Illinois) siguiendo las indicaciones del prospecto. Se calienta plasma (0,05 ml) a 37 ºC durante 1 minuto. Se añade ALEXIN® o ACTION® (0,05 ml) al plasma y se incuba durante entre 2 y 5 minutos adicionales. Se añade cloruro de calcio (25 mM, 0,05 ml) a la reacción para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade el cloruro de calcio hasta que se

detecta un coágulo.

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

Los Ejemplos ejemplificados divulgados a continuación se ensayaron con el ensayo del Factor XIa descrito anteriormente, y se encontró que tenían actividad inhibidora del Factor XIa. Se observó un abanico de actividad inhibidora del Factor XIa (valores de K_i) de ≤ 10 μM (10.000 nM). La siguiente Tabla A recoge los valores de la K_i para el Factor XIa medidos para los siguientes ejemplos.

Tabla A

Ejemplo n.º	K_i para el Factor XIa (nM)
1	1737,00
3	10,32
10	<5,00
17	2795,00
32	5117,00
40	6732,00
42	886,40
48	7,08
55	171,06

B. *Ensayos in vivo*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos puede ser determinada mediante el uso de los pertinentes modelos de trombosis *in vivo*, incluyendo los modelos *in vivo* de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente y los modelos *in vivo* de trombosis por anastomosis arteriovenosa en conejo.

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

En este estudio puede usarse el modelo de ECAT de conejo, descrito por Wong et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 295: 212 - 218 (2000)). Se anestesian conejos blancos macho de Nueva Zelanda con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se complementan según sea necesario. Se coloca una sonda de flujo electromagnético en un segmento de una arteria carótida aislada para controlar el flujo sanguíneo. Los agentes del ensayo o el vehículo se administrarán (por vía i.v., i.p., s.c. u oral) antes o después del inicio de la trombosis. El tratamiento farmacológico previo al inicio de la trombosis se usa para modelar la capacidad de los agentes de ensayo para prevenir y reducir el riesgo de la formación de trombos, mientras que la administración después del inicio se usa para modelar la capacidad de tratar la enfermedad trombótica existente. Se induce la formación de un trombo mediante la estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 min a 4 mA mediante el uso de un electrodo bipolar externo de acero inoxidable. El flujo sanguíneo carotídeo se mide de forma continua durante un periodo de 90 min para controlar la oclusión inducida por el trombo. Se calcula el flujo sanguíneo carotídeo total a lo largo de 90 min mediante la regla de los trapecios. Después se determina el flujo carotídeo promedio a lo largo de 90 min mediante la conversión del flujo sanguíneo carotídeo total a lo largo de 90 min en un porcentaje del flujo sanguíneo carotídeo de control total, que resultaría si el flujo sanguíneo de control se hubiera mantenido de forma continua durante 90 min. La DE_{50} (dosis que aumenta el flujo sanguíneo carotídeo promedio a lo largo de 90 min hasta un 50 % del control) de los compuestos se estima mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados mediante el uso de la ecuación de $E_{máx}$ sigmoide de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

b. *Modelo in vivo* de trombosis por anastomosis arteriovenosa (AV) en conejo

En este estudio puede usarse el modelo de anastomosis arteriovenosa AV en conejo, descrito por Wong et al. (Wong, P. C. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 292: 351 - 357 (2000)). Se anestesian conejos blancos macho de Nueva Zelanda con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se complementan según sea necesario. Se aíslan la arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral, y se cateterizan. Se conecta un dispositivo de anastomosis AV rellenado con suero salino entre las cánulas de la arteria femoral arterial y de la vena femoral. El dispositivo de anastomosis AV consiste en una pieza externa de tubo de tygon (longitud = 8 cm; diámetro interno = 7,9 mm) y una pieza interna de tubo (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). La anastomosis AV también contiene un filamento de seda de 8 cm de largo de 2-0 (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye desde la arteria femoral a través de la anastomosis AV hacia la vena femoral. La exposición de la sangre fluyendo al filamento de seda induce la formación de un trombo significativo. Cuarenta minutos después se desconecta anastomosis y se pesa el filamento de seda recubierto con el trombo. Los agentes de ensayo o el vehículo serán administrados (por vía i.v., i.p., s.c. u oral) antes de la apertura de la anastomosis AV. Se determina

el porcentaje de inhibición de la formación de trombos para cada grupo de tratamiento. Los valores de la DI_{50} (la dosis que produce una inhibición del 50 % en la formación de trombo) se estiman mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados mediante el uso de la ecuación de $E_{máx}$ sigmoide de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

El efecto antiinflamatorio de estos compuestos puede ser demostrado en un ensayo de extravasación de colorante azul de Evans mediante el uso de ratones deficientes en el inhibidor de la esterasa C1. En este modelo, a los ratones se les administra un compuesto de la presente invención, se les inyecta colorante azul de Evans a través de la vena de la cola y se determina la extravasación del colorante azul mediante un medio espectrofotométrico a partir de extractos de tejido.

La capacidad de los compuestos de la actual invención para reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo, según se observa durante los procedimientos cardiovasculares con bomba, puede ser ensayada en sistemas de perfusión *in vitro*, o mediante procedimientos quirúrgicos con bomba en mamíferos superiores, incluyendo perros y babuinos. Las lecturas para la evaluación del beneficio de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, una reducción en la pérdida de plaquetas, una reducción en los complejos de plaquetas / leucocitos sanguíneos, una reducción en los niveles de elastasa de neutrófilos en el plasma, una reducción en la activación de los factores del complemento, y una reducción en la activación y/o en el consumo de las proteínas de activación por contacto (la calicreína plasmática, el factor XII, el factor XI, el cininógeno de alto peso molecular, los inhibidores de la esterasa C1).

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

V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados en formas de dosificación orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluyen formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden ser administrados en forma intravenosa (en bolo o en infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas mediante el uso de formas de dosificación bien conocidas por el experto habitual en el arte farmacéutico. Pueden ser administrados solos, pero generalmente se administrarán con un portador farmacéutico elegido sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica habitual.

El término "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable adicional. Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio aceptado de forma general en la materia para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, a mamíferos, incluyendo, es decir, un coadyuvante, un excipiente o un vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, agentes de relleno, agentes reguladores del flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes suspensores, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación. Los portadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con diversos factores que están ampliamente al alcance de los expertos habituales en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se va a formular; el sujeto al que se le va a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista para la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirige. Algunos portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos portadores pueden incluir diversos ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, estando dichos ingredientes adicionales incluidos en la formulación por diversas razones, por ejemplo, la estabilización del agente activo, como aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Las descripciones de los portadores adecuados farmacéuticamente aceptables y de los factores implicados en su selección se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. (1990).

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente en particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, de estado médico y el peso del receptor; la naturaleza y la magnitud de los síntomas; el tipo de tratamiento simultáneo; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o un veterinario puede determinar y prescribir

la cantidad eficaz del fármaco necesario para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del trastorno tromboembólico.

Como guía general, la dosis diaria total de cada principio activo, cuando se usa para los efectos sindicados, variará desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal, preferentemente desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, y lo más preferentemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una velocidad de infusión constante. Los compuestos de esta invención pueden ser administrados en una única dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas en dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de esta invención también pueden ser administrados mediante una administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea. Cuando se administran por vía intravenosa o intrarterial, la dosis puede ser administrada de forma continua o intermitente. Adicionalmente, la formulación puede ser desarrollada para una administración intramuscular y subcutánea que asegure una liberación gradual del ingrediente farmacéutico activo.

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados en forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de vías transdérmicas, mediante el uso de parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administran en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

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

Por ejemplo, para su administración por vía oral en forma de un comprimido o de una cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un portador inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para su administración por vía oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales pueden combinarse con cualquier portador inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse los adecuados aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes en la mezcla. Algunos aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetil celulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Algunos disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, goma de agar, bentonita, goma xántica, y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser administrados en forma de sistemas de administración liposomales, tales como pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores farmacológicos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamidafenol u óxido de polietileno-polilisina sustituida con residuos de palmitoílo. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros en bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para su administración pueden contener desde aproximadamente 1 miligramo hasta aproximadamente 1.000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará presente habitualmente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 - 95 % en peso basado en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y portadores pulverulentos, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Pueden usarse unos diluyentes similares para la elaboración de comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden ser elaborados en forma de productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o recubiertos en película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o con un recubrimiento entérico para su disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para su administración por vía oral pueden contener colorantes y saborizantes para mejorar la aceptación por parte del paciente.

En general, el agua, un aceite adecuado, una solución salina, la dextrosa (glucosa) acuosa y las soluciones azucaradas relacionadas, y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles, son portadores adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para su administración por vía parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, los agentes estabilizantes adecuados, y si fuera necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, tanto solos como combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usa ácido cítrico y sus sales, y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propilparabenos y clorobutanol.

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

Cuando los compuestos de esta invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosis diaria puede ser de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 miligramos del compuesto de la presente invención y desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosificación en comprimido, los compuestos de esta invención pueden estar presentes generalmente en una cantidad de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 100 miligramos por unidad de dosificación y el segundo anticoagulante en una cantidad de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 miligramos por unidad de dosificación.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran junto con un agente antiagregante plaquetar, como guía general, normalmente una dosis diaria puede ser de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 25 miligramos del compuesto de la presente invención, y desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 150 miligramos del agente antiagregante plaquetar, preferentemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 1 miligramos del compuesto de la presente invención, y desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 3 miligramos de los agentes antiagregantes plaquetares, por kilogramo de peso corporal del paciente.

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

Particularmente, cuando se proporcionan en forma de una unidad de dosificación individual, existe el potencial riesgo de interacciones químicas entre los principios activos combinados. Por esta razón, cuando se combinan el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico en una unidad de dosificación individual, se formulan de forma que aunque los principios activos se combinan en una unidad de dosificación individual, el contacto físico entre los principios activos está minimizado (es decir, reducido). Por ejemplo, un principio activo puede tener un recubrimiento entérico. Mediante el recubrimiento entérico de uno de los principios activos, es posible no sólo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de forma que uno de estos componentes no sea liberado en el estómago sino que sea liberado en el intestino. Uno de los principios activos también puede estar recubierto con un material que afecte a la liberación sostenida a lo largo en el tracto gastrointestinal y que también sirva para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Adicionalmente, el componente de liberación sostenida puede estar adicionalmente recubierto entéricamente, de forma que la liberación de este componente se produzca únicamente en el intestino. Otra metodología más implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente está recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérico, y el otro componente también está recubierto con un polímero tal como una hidroxipropil metil celulosa (HPMC) de baja viscosidad u otros materiales apropiados, según se sabe en la materia, con objeto de separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

Estas, así como otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, tanto si se administran en una forma de dosificación individual como si se administran en formas por separado pero al mismo y tiempo de la misma forma, serán fácilmente apreciables para los expertos en la materia, una vez armados con la presente divulgación.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende adicionalmente agente(s) terapéutico(s) adicional(es) elegido(s) de entre abridores de los canales de potasio, bloqueantes de los canales de potasio, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores del intercambiador de hidrógeno y sodio, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensores, inhibidores de la

ATPasa, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de la fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporóticos, terapias de sustitución hormonal, moduladores de los receptores hormonales, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y para la enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de la hormona de crecimiento y/o secretagogos de la hormona de crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores del colesterol / lípidos y terapias del perfil lipídico y agentes que mimetizan el preacondicionamiento isquémico y/o el aturdimiento miocárdico, o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende adicionalmente agente(s) terapéutico(s) adicional(es) elegido(s) de entre un agente antiarrítmico, un agente antihipertensor, un agente anticoagulante, un agente antiagregante plaquetar, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los canales de potasio, un agente reductor del colesterol / lípidos, o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende adicionalmente agente(s) terapéutico(s) adicional(es) elegido(s) de entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofibano, eptifibatida, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudina, activador tisular del plasminógeno, activador tisular del plasminógeno modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa, o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensor elegido de entre inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor beta-adrenérgico, antagonistas del receptor ETA, antagonistas dobles del receptor ETA / AT-1, inhibidores de la renina (aliskerina) e inhibidores de la vasopepsidasa, un agente antiarrítmico elegido de entre inhibidores IKur, un anticoagulante elegido de entre inhibidores de la trombina, activadores de la antitrombina III, activadores del cofactor II de la heparina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de la calicreína, antagonistas del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de la fibrinolisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa e inhibidores del factor Xa, o un agente antiagregante plaquetar elegido de entre bloqueantes GPIIb / IIIa, bloqueantes GP Ib / IX, antagonistas del receptor activado por proteasa 1 (PAR-1), antagonistas del receptor activado por proteasa 4 (PAR-4), antagonistas del receptor EP3 de la prostaglandina E2, antagonistas del receptor del colágeno, inhibidores de la fosfodiesterasa III, antagonistas del receptor $P2Y_1$, antagonistas del $P2Y_{12}$, antagonistas del receptor de tromboxanos, inhibidores de la ciclooxigenasa 1 y ácido acetilsalicílico, o una combinación de los mismos.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) es (son) un agente antiagregante plaquetar o una combinación de los mismos.

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

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrados en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales son administrados simultáneamente al mamífero que se está tratando. Cuando se administran en combinación, cada componente puede ser administrado al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos temporales. Por lo tanto, cada componente puede ser administrado por separado pero lo suficientemente cerca en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Algunos compuestos que pueden ser administrados junto con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, agentes antitrombina, agentes antiagregantes plaquetares, fibrinolíticos, agentes hipolipemiantes, agentes antihipertensores y agentes antiisquémicos.

Otros agentes anticoagulantes (o agentes inhibidores de la coagulación) que pueden usarse junto con los compuestos de esta invención incluyen warfarina, heparina (tanto heparina no fraccionada como cualquier heparina de bajo peso molecular disponible comercialmente, por ejemplo LOVENOX®), pentasacárido sintético, inhibidores de la trombina de acción directa, incluyendo hirudina y argatroban, así como otros inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (por ejemplo, ARIXTRA®, apixaban, rivaroxaban, LY-517717, DU-176b, DX-9065a y los divulgados en el documento WO 98/57951, en el documento WO 03/026652, en el documento WO 01/047919 y en el documento WO 00/076970), inhibidores del factor XIa e inhibidores del TAFI activado y del PAI-1 conocidos en la materia.

El término agentes antiagregantes plaquetares (o agentes inhibidores de las plaquetas), según se usa en el presente documento, representa agentes que inhiben la función de las plaquetas, por ejemplo, mediante la inhibición de la

agregación, de la adhesión o de la secreción del contenido granular de las plaquetas. Dichos agentes incluyen, pero no se limitan a, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos conocidos (AINES) tales como paracetamol, ácido acetilsalicílico, codeína, diclofenaco, droxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfinpirazona, sulindaco, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. De entre los AINES se prefieren el ácido acetilsalicílico (AAS) y el piroxicam. Otros agentes inhibidores de las plaquetas adecuados incluyen antagonistas de la glucoproteína IIb / IIIa (por ejemplo, tirofibano, eptifibatida, abciximab e integrelina), antagonistas del receptor del tromboxano A2 (por ejemplo, ifetrobano), inhibidores de la sintetasa del tromboxano A, inhibidores de la fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol) e inhibidores de la PDE-V (tales como sildenafilo), antagonistas del receptor activado por proteasa 1 (PAR-1) (por ejemplo, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831), y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antiagregantes plaquetares adecuados para su uso junto con los compuestos de la presente invención, con o sin ácido acetilsalicílico, son los antagonistas del receptor del ADP (difosfato de adenosina), preferentemente los antagonistas de los receptores purinérgicos P2Y- y $P2Y_{12}$, siendo incluso más preferido $P2Y_{12}$. Algunos antagonistas preferidos del receptor $P2Y_{12}$ incluyen clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor y cangrelor, y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La ticlopidina y el clopidogrel también son compuestos preferidos dado que se sabe que son más suaves que el ácido acetilsalicílico en el tracto gastrointestinal durante su uso. El clopidogrel es un agente incluso más preferido.

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

El término inhibidores de la trombina (o agentes antitrombina), según se usa en el presente documento, representa inhibidores de la proteasa de serina trombina. Mediante la inhibición de la trombina se alteran varios procesos mediados por la trombina, tales como la activación de las plaquetas mediada por la trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de las plaquetas y/o la secreción del contenido granular de las plaquetas, incluyendo la serotonina) y/o la formación de fibrina. El experto en la materia conoce varios inhibidores de la trombina, y se contempla que estos inhibidores se usen junto con los presentes compuestos. Dichos inhibidores incluyen, pero no se limitan a, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatroban, dabigatran, AZD-0837 y los divulgados en el documento WO 98/37075 y en el documento WO 02/044145, y las sales y los profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados de boroarginina y los boropéptidos incluyen derivados N-acetilados y peptídicos del ácido borónico, tales como derivados del ácido a-aminoborónico C-terminales de lisina, de ornitina, de arginina, de homoarginina y los correspondientes análogos de isotiouronio de los mismos. El término hirudina, según se usa en el presente documento, incluye derivados o análogos adecuados de la hirudina, denominados en el presente documento hirulogos, tales como la disulfatohirudina.

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

Algunos ejemplos de agentes reductores del colesterol / lípidos adecuados y de terapias de perfilado lipídico para su uso junto con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y otras estatinas), moduladores de la actividad del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (por ejemplo, inhibidores de HOE-402, de PCSK9), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico o derivados del mismo (por ejemplo, NIASPAN®), moduladores del GPR109B (receptor del ácido nicotínico), derivados del ácido fenofíbrico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y otros moduladores de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas alfa (PPAR), moduladores del PPARdelta (por ejemplo, GW-501516), moduladores del PPARgamma (por ejemplo, rosiglitazona), compuestos que tienen una funcionalidad múltiple para la modulación de las actividades de las diversas combinaciones de los PPARalfa, PPARgamma y PPARdelta, probucol o derivados del mismo (por ejemplo, AGI-1067), inhibidores de la absorción de colesterol y/o inhibidores del transportador de tipo Niemann-Pick C1 (por ejemplo, ezetimibe), inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (por ejemplo, CP-529414), inhibidores de la sintasa de escualeno y/o inhibidores de la epoxidasa de escualeno o mezclas de los mismos, inhibidores de la acil coenzima A:colesteril aciltransferasa (ACAT) 1, inhibidores de la ACAT2, inhibidores dobles de la ACAT1 / 2, inhibidores del transporte ileal de ácidos biliares (o inhibidores del transporte apical de ácidos biliares codependiente de sodio), inhibidores de la proteína de transferencia de

triglicéridos microsomales, moduladores del receptor hepático X (LXR) alfa, moduladores del LXR beta, moduladores dobles del LXR alfa / beta, moduladores del FXR, ácidos grasos omega 3 (por ejemplo, 3-PUFA), estanoles vegetales y/o ésteres de ácidos grasos de estanoles vegetales (por ejemplo, el éster de sitostanol usado en la margarina BENECOL®), inhibidores de la lipasa endotelial y miméticos funcionales de las HDL que activan el transporte inverso de colesterol (por ejemplo, derivados apoAI o miméticos peptídicos apoAI).

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrones o de referencia, por ejemplo, como un patrón de calidad o control, en pruebas o ensayos que implican la inhibición de la trombina, del Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o de la calicreína plasmática. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en la investigación farmacéutica relacionada con la trombina, el Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o la calicreína plasmática. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida frente a un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que el ensayo está siendo realizado adecuadamente y proporcionaría una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían usarse para ensayar su eficacia.

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

También pueden usarse los compuestos de la presente invención extremadamente potentes y selectivos, aquellos que tienen unos valores de K menores o iguales a 0,001 μM frente a la proteasa diana, y mayores o iguales a 0,1 μM frente a las otras proteasas, en ensayos diagnósticos que implican la cuantificación de la trombina, del Factor Vila, IXa, Xa, XIa y/o de la calicreína plasmática en muestras de suero. Por ejemplo, podría determinarse la cantidad de Factor XIa en muestras de suero mediante una valoración cuidadosa de la actividad de proteasa en presencia del pertinente sustrato cromogénico, el S2366, con un potente y selectivo inhibidor del Factor XIa de la presente invención.

También se desvela en el presente documento un artículo de elaboración. Según se usa en el presente documento, el artículo de elaboración pretende incluir, pero no se limita a, kits y envases. El artículo de elaboración de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada en el interior del primer recipiente, en la que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma salina farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio (como se ha definido previamente). En otra forma de realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido previamente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio. El artículo de elaboración puede comprender adicionalmente: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) están ubicados en el interior del segundo recipiente, y el componente (c) está ubicado en el interior o en el exterior del segundo recipiente. Ubicado en el interior del primer y del segundo recipiente significa que el respectivo recipiente contiene el artículo en el interior de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la elaboración, el almacenamiento, el envío y/o la venta individual / a granel. El primer recipiente pretende cubrir una botella, un frasco, un vial, un matraz, una jeringa, un tubo (por ejemplo, para una preparación en crema), o cualquier otro recipiente usado para elaborar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es aquel que se usa para contener el primer recipiente, y opcionalmente, el prospecto. Algunos ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero no se limitan a, cajas (por ejemplo, de cartón o de plástico), contenedores, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), estuches y sacos. El prospecto puede estar unido físicamente al exterior del primer recipiente mediante una cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión, o puede reposar en el interior del segundo recipiente sin ningún medio de unión físico al primer recipiente. Alternativamente, el prospecto está ubicado en el exterior del segundo recipiente. Cuando está ubicado en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté unido físicamente a través de cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión. Alternativamente, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin estar unido físicamente.

El prospecto es una etiqueta, una marca, un marcador, etc. que recoge la información relativa a la composición farmacéutica ubicada en el interior de primer recipiente. La información indicada será determinada habitualmente por la agencia reguladora que gobierna el área en la que va a venderse el artículo de elaboración (por ejemplo, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto recoge específicamente las

indicaciones para las que ha sido aprobada la composición farmacéutica. El prospecto puede estar hecho de cualquier material en el que una persona pueda leer la información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, aluminio, papel o plástico adhesivo, etc.) sobre el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, se ha impreso o se ha aplicado).

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de las formas de realización a modo de ejemplo, que se proporcionan para ilustrar la invención y no pretenden ser limitantes de la misma. Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado mediante el uso de los métodos divulgados en el presente documento.

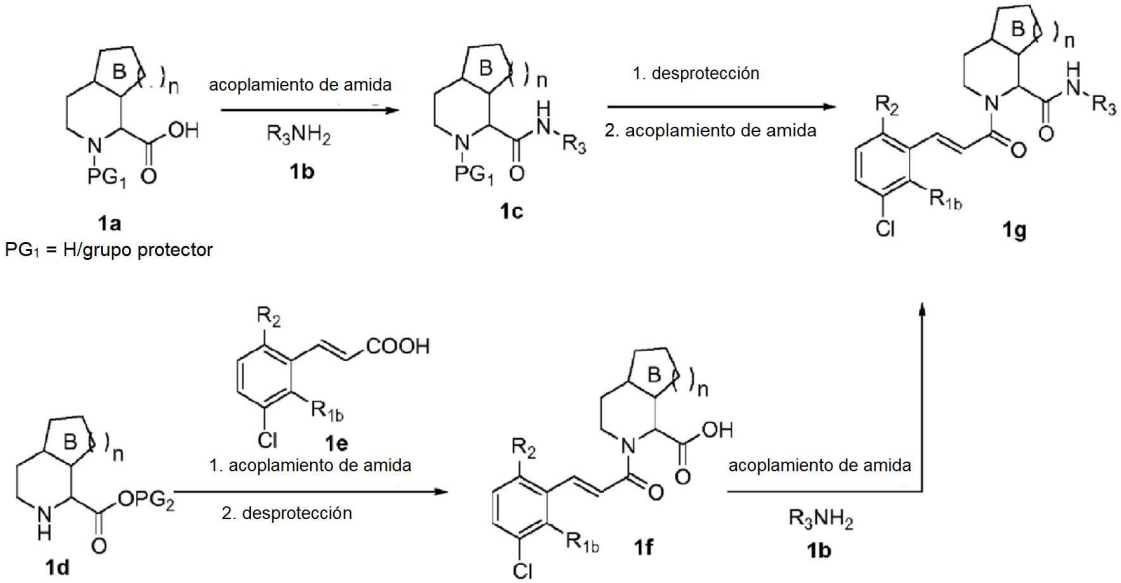
VI. SÍNTESIS GENERALES QUE INCLUYEN ESQUEMAS

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados mediante muchos métodos disponibles para los expertos en la materia de química orgánica (Maffrand, J. P. et al., Heterocycles, 16 (1): 35 - 7 (1981)). A continuación se describen los esquemas sintéticos generales para la preparación de los compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que puede usar el experto en la materia para la preparación de los compuestos divulgados en el presente documento. Los diferentes métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia. Adicionalmente, las diversas etapas de las síntesis pueden llevarse a cabo en una secuencia alternativa, con objeto de proporcionar el compuesto o compuestos deseados.

Algunos ejemplos de los compuestos de la presente invención preparados mediante los métodos descritos en los esquemas generales se proporcionan en la sección de intermedios y de ejemplos establecida a continuación. Los ejemplos de los compuestos se preparan normalmente en forma de mezclas racémicas. La preparación de ejemplos homoquirales puede llevarse a cabo mediante técnicas conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, los compuestos homoquirales pueden prepararse mediante la separación de los productos racémicos mediante una HPLC preparativa en fase quiral. Alternativamente, los compuestos de los ejemplos pueden prepararse mediante métodos conocidos para dar productos enriquecidos enantioméricamente. Estos incluyen, pero no se limitan a, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en los intermedios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

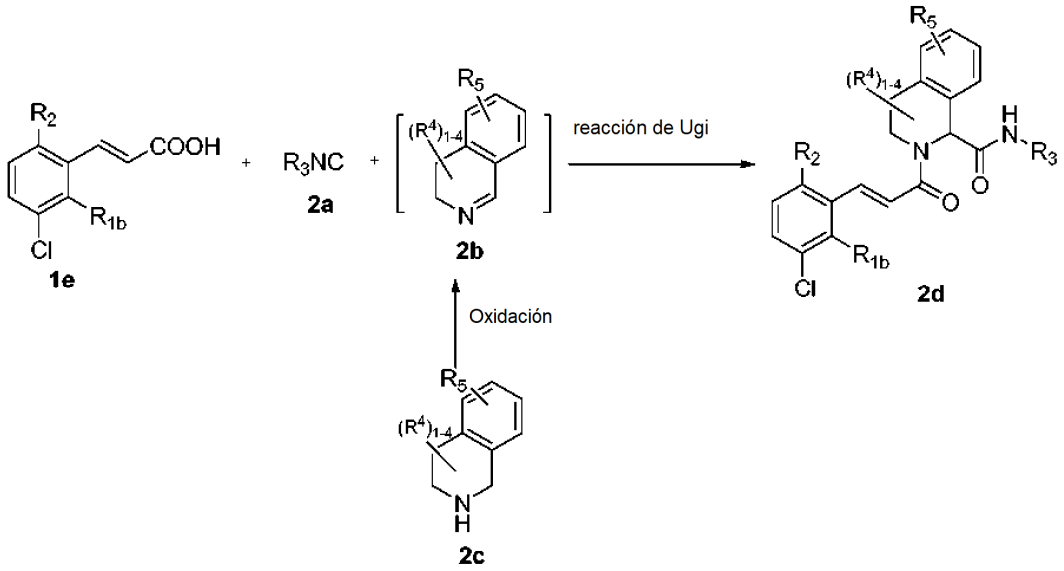
El Esquema 1 ilustra unas pocas metodologías para la síntesis de compuestos de Fórmula (I). La amida **1c** puede prepararse mediante un acoplamiento de amida de un ácido disponible comercialmente o fácilmente accesible **1a** y una anilina fácilmente accesible **1b** mediante el uso de los métodos usados habitualmente en la bibliografía, tales como T3P / base, HOAt / EDC / base y/o $POCl_3$, piridina. La desprotección del grupo protector GP_1 mediante el uso de las condiciones apropiadas conocidas por los expertos en la materia de síntesis orgánica, seguida del acoplamiento con el ácido **1e** puede producir los compuestos de fórmula **1 g.** Alternativamente, el acoplamiento de la amina **1d** con el ácido **1e** seguido de una desprotección, puede proporcionar el ácido **1f.** El acoplamiento del ácido **1f** con la amina **1b** bajo los procedimientos de acoplamiento peptídicos habituales puede producir los compuestos de fórmula **1g.** La funcionalización apropiada de los intermedios usados en esta invención para la preparación de los compuestos de fórmula **1g** puede conseguirse a través de las reacciones de Suzuki, de Buchwald, de Ullman o de Mitsunobu o mediante reacciones simples conocidas por los expertos en la materia. El anillo B es un anillo fenilo.

Esquema 1:



El esquema 2 describe un método alternativo para acceder a compuestos de esta invención. La reacción de ácido **Ie**, isocianuro **2a** e imina **2b** pueden proporcionar el producto **2d** de Ugi (Schuster, I. et al., Letters in Organic Chemistry, 4 (2): 102-108 (2007)). La oxidación selectiva de tetrahidroisoquinolina **2c** usando métodos conocidos, tales como MnO_2 (Aoyama, T. et al., Synlett, 1: 35-36 (1998)) puede producir imina **2b**, que después puede usarse mediante los procedimientos de acoplamiento de Ugi de tres componentes descritos anteriormente. Los procedimientos de acoplamiento Ugi pueden usarse ampliamente con otros intermedios derivados de imino contenidos en esta invención. Las manipulaciones adicionales de los productos derivados de Ugi pueden proporcionar compuestos de esta invención.

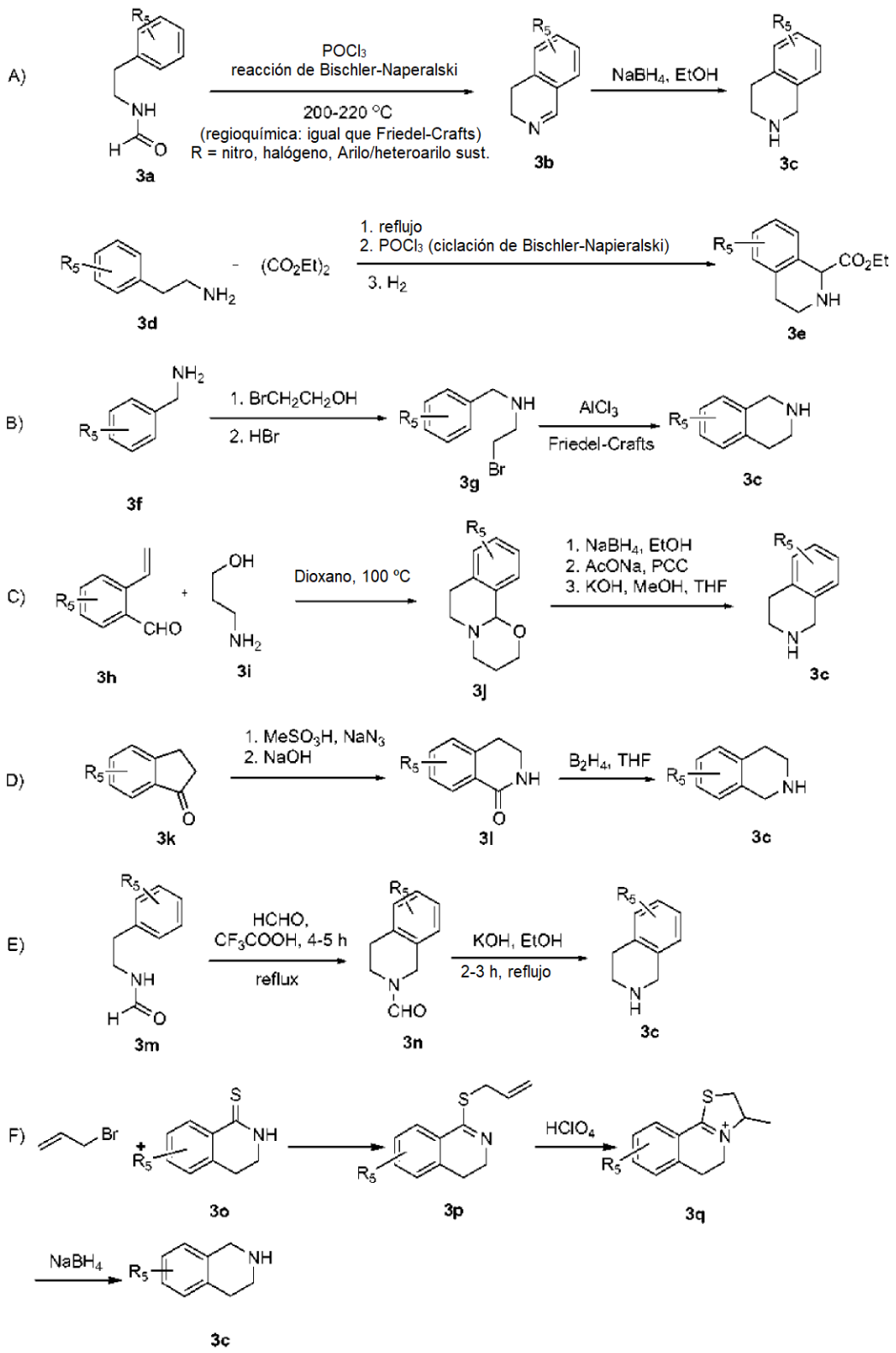
Esquema 2:



El esquema 3 describe métodos para preparar el intermedio de tetrahidro isoquinolina **3c** y **3e**. El método A usa la ciclación de Bischler-Napieralski para acceder a compuestos, tales como el intermedio **3c** (Al-Hiari, YM et al., Journal of Heterocyclic Chemistry, 42 (4): 647-659 (2005)) o **3e** (Zalan, Z. et al. Tetrahedron, 62 (12): 2883 - 2891 (2006)). El método B usa la reacción de alquilación de Friedel-Crafts para acceder a compuestos, tales como el intermedio **3c** (Topsom, R. D. et al., Journal of the Chemical Society [Sección] D: Chemical Communications, 15: 799 (1971)). Alternativamente, como se describe en el método C, la ciclación del intermedio **3h** y 3-aminopropanol (**3i**) puede proporcionar **3j**. La reducción con $NaBH_4$, seguida de la oxidación de PCC dio β-aminoaldehído, que puede convertirse a **3c** en condiciones básicas (Umetsu, K., Asao, N., Tetrahedron Letters, 49 (17): 2722-2725 (2008)). En el método D, la lactama **31** puede sintetizarse a partir de la cetona **3k** mediante la reordenación de Beckmann. La

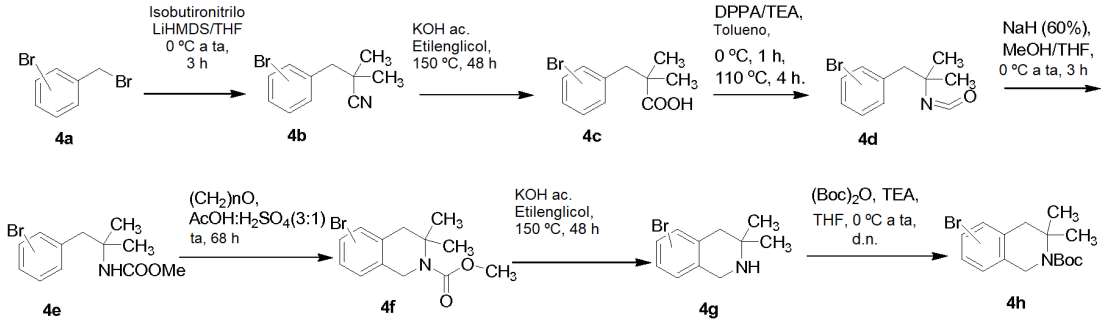
reducción de **31** puede proporcionar intermedios, tales como **3c** (Vernier, J. et al., WO 2008024398 (2008)). En el método E, el dihidroisoquinolincarbaldehído (**3m**) se convirtió en **3c** en condiciones básicas (Martin, S. et al., WO 2006134143 (2006)). En el método F, la dihidroisoquinolintiona se convirtió en **3c** tratando la tiona con bromopropeno seguido de tratamiento con ácido perclórico y borohidruro sódico (Mohinder, B, et al., Indian Journal of Chemistry, Sección B: Organic Chemistry including Medicinal Chemistry, 18B (4); 312 - 15 (1979)).

Esquema 3:



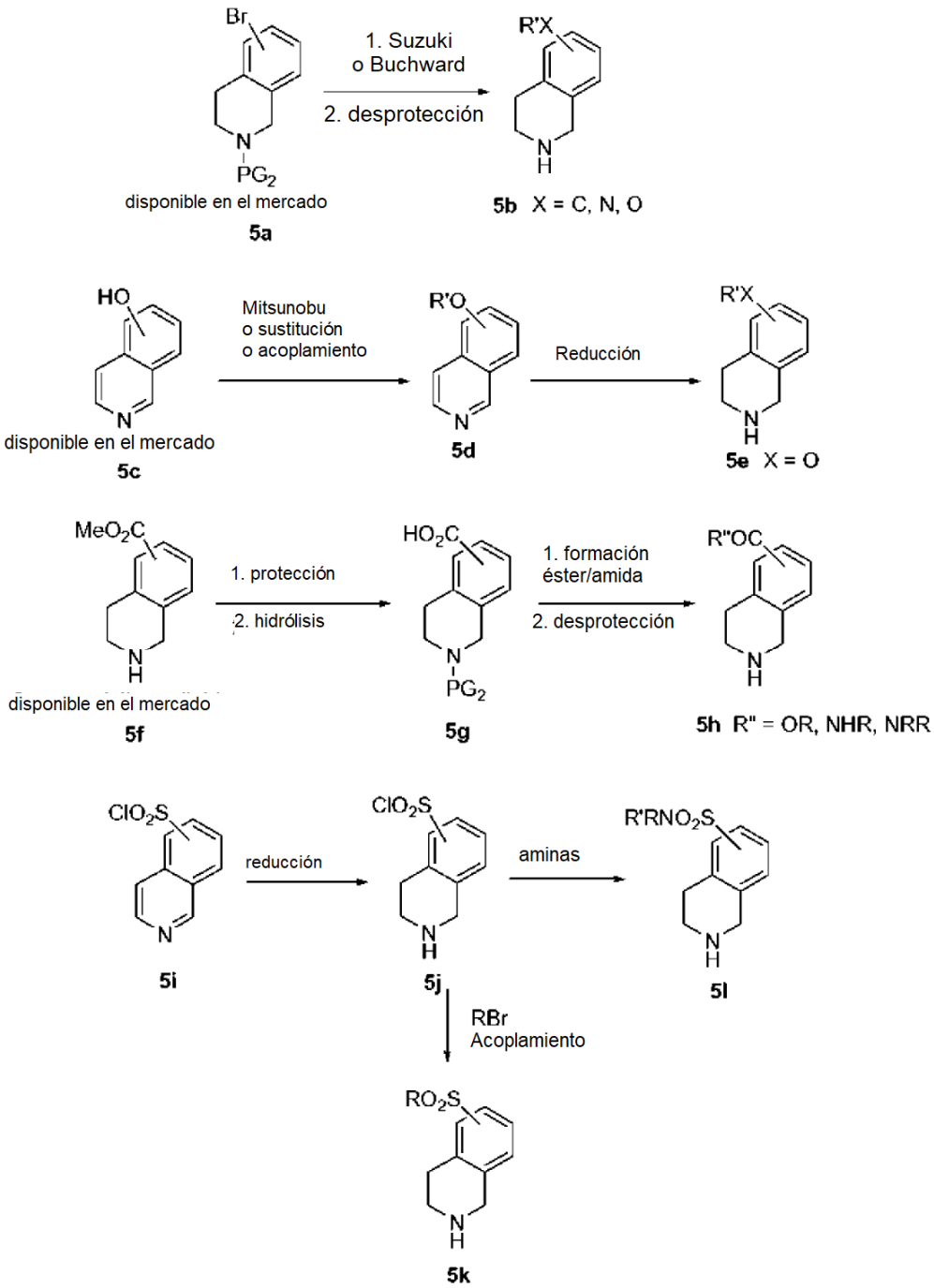
La preparación de análogos de THQ sustituidos se muestra en el Esquema 4. El bromuro **4a** puede convertirse en nitrilo **4b** en condiciones de litiación. La hidrólisis en condiciones básicas debe conducir al ácido **4c**, que puede convertirse en carbamato **4e** mediante la reordenación de Curtius. La formación del intermedio **4f** de THQ puede realizarse después por tratamiento con paraformaldehído en una mezcla de ácido acético y sulfúrico (Bigge, C.F. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 3 (1): 39-42 (1993)). La desprotección del carbamato **4f** seguido de protección con Boc_2O debería proporcionar el intermedio **4h**, que puede someterse a la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un ácido borónico o borónico apropiado o los procedimientos de acoplamiento de Stille conocidos por los expertos en la materia.

Esquema 4:



El esquema 5 describe la funcionalización en los compuestos intermedios **3c** a través de reacciones de acoplamiento, tales como reacciones de Suzuki, Buchwald, Ullman o Mitsunobu o reacciones de sustitución cuando grupos halógeno e hidroxilo están presentes en el anillo aromático. Los ésteres o amidas **5h** pueden sintetizarse a partir de los ésteres **5f** disponibles en el mercado o pueden obtenerse a través de reacciones convencionales que implican reacciones organometálicas del halógeno con CO_2. La reducción de isoquinolina **5d** o **5i** usando las condiciones de la bibliografía, tales como H_2/PtO_2 (Schlittler, E., Muller, J. Helv. Chim. Acta., 31: 914-924 (1948)), Na/NH_3 (la reducción de Birch de compuestos aromáticos) Rabideau, PW et al., Organic Reactions, 42 (1992)) pueden producir tetrahidroisoquinolinas. Se puede acceder a la sulfonamida **5l** a través del cloruro de sulfonilo **5i** fácilmente disponible. Las sulfonas **5k** pueden prepararse por acoplamiento con haluros de alquilo usando condiciones, tales como reacciones de acoplamiento mediadas por Zn (Sun, X. et., Synthetic Communications, 28 (10): 1785-1791 (1998)). Alternativamente, las sulfonas se pueden acceder fácilmente a través de la oxidación de los derivados de tioalquilo con MCPBA. Debe observarse que la misma secuencia de reacciones puede adoptarse fácilmente para otros compuestos de tipo THQ en los que el fenilo se reemplaza por un anillo heterocíclico de 5 y 6 miembros. En estos casos, se pueden tomar pasos apropiados conocidos por los expertos en la materia de síntesis orgánica para preparar compuestos intermedios de esta invención.

Esquema 5:



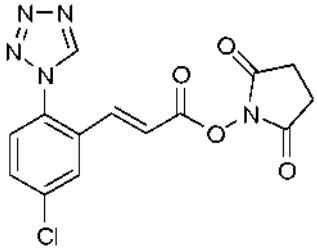
La purificación de los intermedios y de los productos finales se llevó a cabo a través de una cromatografía en fase normal o inversa. La cromatografía en fase normal se llevó a cabo mediante el uso de cartuchos de SiO_2 preempaquetados, eluyendo con gradientes de hexanos y EtOAc o con DCM y MeOH, salvo que se indique de otro modo. La HPLC preparativa en fase inversa se llevó a cabo mediante el uso de columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,1 % de TFA) y de Disolvente B (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0,1 % de TFA, UV a 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (90 % de agua, 10 % de ACN, 0,1 % de TFA) y de Disolvente B (10 % de agua, 90 % de ACN, 0,1 % de TFA, UV a 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (98 % de agua, 2 % de ACN, 0,05 % de TFA) y de Disolvente B (98 % de ACN, 2 % de agua, 0,05 % de TFA, UV a 220 nm).

Salvo que se indique de otro modo, el análisis de los productos finales se llevó a cabo mediante una HPLC analítica en fase inversa.

Método A: la mayoría de los análisis analíticos de HPLC fueron: SunFire (de 4,6 x 150mm) (gradiente de 15 min - 95:5 de H_2O / ACN hasta 95:5 de ACN / H_2O - 0,05 % de TFA).
Método B: una minoría de los análisis analíticos de HPLC fueron: Zorbax (de 4,6 x 75 mm) (gradiente de 8 min - 10:90 de MeOH / H_2O hasta 90:10 de MeOH / H_2O, 0,2 % de H_3PO_4)

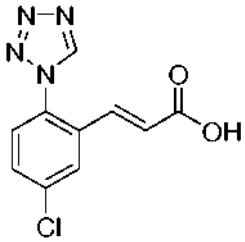
La mayoría de los análisis de los espectros de masas se llevaron a cabo mediante el uso de Phenomenex Luna C18 (de 2 x 30 mm) (gradiente de 2 min con un 90 % de H_2O / 10 % de MeOH / 0,1 % de TFA hasta un 90 % de MeOH / 10 % de H_2O / 0,1 % de TFA)

Intermedio 1: acrilato de (E)-2,5-dioxopirrolidin-1-il 3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il) fenilo)



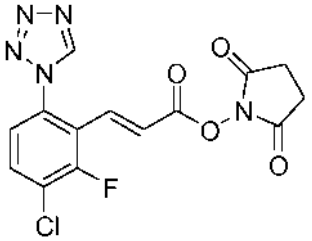
La síntesis se ha descrito como el Intermedio 1 en la Solicitud Internacional PCT, el documento WO 2009/114677 publicado el 17/09/09.

Intermedio 2: ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico



La síntesis se ha descrito como el Intermedio 1 B en la Solicitud Internacional PCT, el documento WO 2009/114677 publicado el 17/09/09.

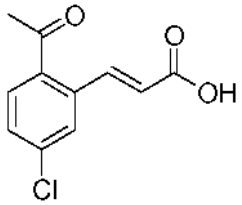
Intermedio 3: 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido (E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico



Intermedio 3 A: ácido (E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil) acrílico: la síntesis del Intermedio 3 A se ha descrito como el Intermedio 7 en la Solicitud Internacional PCT, el documento WO 2009/114677 publicado el 17/09/09.

Intermedio 3: a una mezcla ligeramente turbia del Intermedio 3 A (1,0 g, 3,72 mmol) en THF (18,70 ml) y DMF (1,870 ml) se añadió 1-hidroxipirrolidina-2,5-diona (0,471 g, 4,09 mmol) y DIC (0,638 ml, 4,09 mmol). La reacción se agitó a la t. a. y con el tiempo se formó un precipitado de color blanco. El sólido se recogió mediante filtración con succión y se lavó con MeOH y H_2O. El sólido se secó después a vacío para dar el Intermedio 3 (0,98 g, 72 %), en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 8,06 (t, *J* = 8,12 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 16,23 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 16,51 Hz, 1H), 2,84 (s, 4 H) ppm. EM (IEN) m/z: 366,2 $(M + H)^+$.

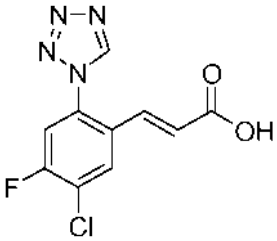
Intermedio 4: ácido (E)-3-(2-acetil-5-clorofenil) acrílico



Intermedio 4A: 3-(2-acetil-5-clorofenil) acrilato de (E)-*terc*-butilo: a una solución desgasificada de 1-(2-bromo-4-clorofenil) etanona (1,0 g, 4,28 mmol), tributilamina (2,041 ml, 8,57 mmol) y acrilato de *terc*-butilo (1,255 ml, 8,57 mmol) en DMF (10 ml) se añadió paladio sobre carbono (0,456 g, 0,428 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (0,096 g, 0,428 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC. Después de 16 h, la reacción se enfrió hasta la t. a. La reacción se filtró y el sólido se aclaró con DMF. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O (2 x) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante una cromatografía en fase normal proporcionó el Intermedio 4 A (0,760 g, 63 %), en forma de un aceite de color pardo. EM (IEN) m/z: 225,0 $(M - C4H8 + H)^+$.

Intermedio 4: se agitó una solución del Intermedio 4 A (0,048 g, 0,171 mmol) en TFA / DCM al 50 % (2 ml) a la t. a. Después de 1 h, la reacción se concentró para dar el Intermedio 4 (0,038 g, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El material se llevó hasta la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 225,1 $(M + H)^+$.

Intermedio 5: ácido (E)-3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil) acrílico



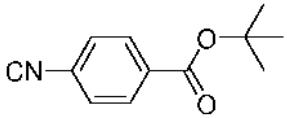
Intermedio 5A: 4-cloro-5-fluoro-2-yodoanilina: a 4-cloro-3-fluoroanilina (25 g, 0,17 mmol) en 250 ml de H_2O se añadió $NaHCO_3$ (21,6 g, 0,25 mmol). Después de enfriar hasta 0 ºC se añadió yodo (43,5 g, 0,17 mmol). Después de 18 h a la t. a., se añadieron 10,8 g adicionales de yodo y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se extrajo con DCM (4 x 250 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de tiosulfato de sodio (2 x 250 ml) y salmuera (2 x 250 ml) y se secaron (Na_2SO_4). La purificación mediante una cromatografía en gel de sílice proporcionó 47 g del Intermedio 5 A. EM (IEN) m/z: 145,2 $(M + H)^+$.

Intermedio 5B: 1-(4-cloro-5-fluoro-2-yodofenil)-1H-tetrazol: al Intermedio 5 A (47 g, 17,3 mmol) en AcOH (470 ml) se añadió NaN_3 (33,76 g, 51,9 mmol) y ortoformiato de trimetilo (56,8 ml, 51,9 mmol). Después de 30 h, la reacción se vertió en agua enfriada con hielo, después el sólido se eliminó mediante una filtración y se lavó con éter de petróleo para proporcionar 49 g del Intermedio 5 B. EM (IEN) m/z: 324,8 $(M + H)^+$.

Intermedio 5C: 3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil) acrilato de (E)-metilo: se desgasificó una solución del Intermedio 5 B (100 g, 324,4 mmol) en ACN (1.000 ml) con N_2. Se añadieron TEA (64 ml) y acrilato de metilo (60 ml) y la reacción se desgasificó adicionalmente. Se añadió $Pd(OAc)_2$ (8 g, 11,8 mmol) y la reacción se calentó a 85 ºC durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con H_2O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. La purificación mediante una cromatografía en gel de sílice proporcionó 25 g del Intermedio 5 C. EM (IEN) m/z: 283,0 $(M + H)^+$.

Intermedio 5: ácido (E)-3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil) acrílico: al Intermedio 5 C (5 g, 17,7 mmol) en MeOH (50 ml) y THF (25 ml) se añadió una solución de NaOH al 10 % (25 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró y el residuo se diluyó con H_2O. El pH se ajustó hasta entre 2 y 3 con HCl 1,5 N y el sólido resultante se filtró y se lavó con éter de petróleo para proporcionar 2 g del Intermedio 5. EM (IEN) m/z: 269,0 $(M + H)^+$.

Intermedio 6: 4-isocianobenzoato de *terc*-butilo



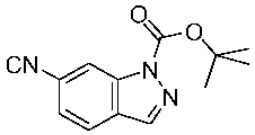
Intermedio 6A: 4-formamidobenzoato de *terc*-butilo: se combinaron 4-aminobenzoato de *terc*-butilo (15,3 g, 79 mmol), DMAP (1,935 g, 15,84 mmol), N-metilmorfolina (15,67 ml, 143 mmol) en DCM (120 ml) y, después de enfriar hasta 0 ºC, se añadió lentamente ácido fórmico (9,11 ml, 238 mmol). Después de agitar 18 h, la reacción se concentró y después se particionó con HCl 1 N (100 ml) y EtOAc (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron ($MgSO_4$). Se recogió un jarabe espeso de color amarillo (16 g) y se llevó hasta la siguiente etapa.

Intermedio 6: al Intermedio 6 A en THF (300 ml) se añadió TEA (33 ml, 238 mmol) y a continuación, después de enfriar hasta 0 ºC, se añadió lentamente $POCl_3$ (7,3 ml, 79 mmol) y la reacción se agitó a la t. a. Después de 24 h, la reacción se particionó con EtOAc (200 ml) y $NaHCO_3$ acuoso diluido (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron ($MgSO_4$). La purificación mediante una cromatografía en fase normal proporcionó 10,4 g (65 %) del intermedio 6 en forma de un sólido de color verde. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$;) δ 8,02 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H), 7,41 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 1,60 (s, 9 H) ppm.

Intermedio 7: 4-isocianobenzonitrilo

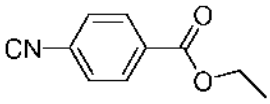
El Intermedio 7 se preparó de una manera similar a la del Intermedio 6 a partir de 4-isocianoanilina. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$;) δ 7,68 - 7,84 (m, 2 H) 7,51 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H) ppm.

Intermedio 8: 6-isociano-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



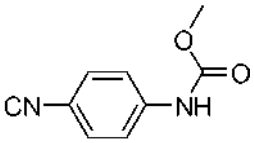
El Intermedio 8 se preparó de una manera similar a la del Intermedio 6 a partir de 6-amino-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (1 H, s), 8,20 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, *J* = 8,34 Hz), 7,28 - 7,40 (1 H, m), 1,74 (9 H, s) ppm. EM (IEN) m/z: 144 $(M + H- tboc)^+$.

Intermedio 9: 4-isocianobenzoato de etilo



El Intermedio 9 se preparó de una manera similar a la del Intermedio 6. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,40 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H) 4,40 (c, *J* = 7,24 Hz, 2 H) 7,44 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H) 8,00 - 8,17 (m, 2 H) ppm. EM (IEN) m/z: 176 $(M + H)^+$.

Intermedio 10: 4-isocianofenilcarbamato de metilo



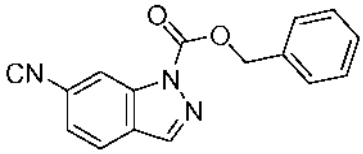
Intermedio 10A: 4-aminofenilcarbamato de 1-Boc-metilo: a 4-aminofenilcarbamato de *terc*-butilo (2,1 g, 10,08 mmol) en un embudo de decantación con DCM (75 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 ml) se añadió cloroformiato de metilo (0,937 ml, 12,10 mmol). Después de agitar durante 10 min se formó un gel espeso de color rosa. El sólido se eliminó mediante filtración y se secó. La capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml) y se secó ($MgSO_4$). Todos los sólido recogidos se combinaron para proporcionar 2,6 g del Intermedio 10 A. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 7,32 (4 H, s), 3,73 (3 H, s), 1,53 (9 H, s) ppm.

Intermedio 10B: 4-aminofenilcarbamato de metilo: se desprotegió el Intermedio 10 A (2,6 g, 9,77 mmol) con TFA al 30 % en DCM (40 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró y el residuo se particionó con EtOAc (75 ml) y $NaHCO_3$ saturado (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó ($MgSO_4$). El Intermedio 10 B en bruto se llevó hasta la siguiente etapa. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (1 H, s), 7,56 (2 H, d, *J* = 8,84 Hz), 7,28 (2 H, d, *J* = 8,84 Hz), 6,90 (2 H, s), 3,68 (3 H, s) ppm.

Intermedio 10C: 4-formamidofenilcarbamato de metilo: el Intermedio 10 B en bruto se calentó a reflujo en formiato de etilo durante varios días. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2,9 g del Intermedio 10 C en forma de un aceite de color pardo. EM (IEN) m/z: 195,0 $(M + H)^+$.

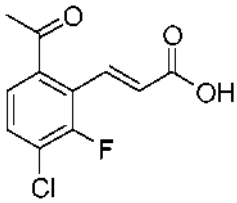
El Intermedio 10 se elaboró de una manera similar a la del Intermedio 6 para proporcionar 0,31 g (17,8 %) de un sólido de color castaño. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$;) δ 7,45 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,33 - 7,41 (2 H, m), 6,73 (1 H, s. a.), 3,82 (3 H, s) ppm.

Intermedio 11: 6-isociano-1H-indazol-1-carboxilato de bencilo:



El Intermedio 11 se elaboró de una manera similar a la del Intermedio 6 y el Intermedio 8 partiendo de 6-amino-1H-indazol-1-carboxilato de bencilo. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (1 H, s), 8,21 (1 H, s), 7,76 (1 H, d, *J* = 8,34 Hz), 7,54 (2 H, d, *J* = 6,82 Hz), 7,30 - 7,47 (4 H, m), 5,56 (2 H, s) ppm. EM (IEN) m/z: 234 $(M + H - CO_2)^+$.

Intermedio 12: ácido (E)-3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil) acrílico:



Intermedio 12A: ácido 2-bromo-4-cloro-3-fluorobenzoico: a una solución enfriada (-78 ºC) de DIEA (4,9 ml, 48 mmol) en THF se añadió gota a gota n-BuLi (132 ml, 2,3 eq, solución 2,5 M). La mezcla se agitó a -30 ºC durante 30 min. De nuevo, la mezcla de reacción se enfrió hasta -78 ºC, y se añadió una solución de ácido 4-cloro-3-fluorobenzoico (25 g, 143 mmol) en THF durante 1 h. La reacción se agitó a -78 ºC durante una noche. Al día siguiente se añadió una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (87 g, 267 mmol) en THF y la reacción se agitó a -78 ºC durante 2 h adicionales y después a la t. a. durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con Et_2O. La capa acuosa se acidificó con HCl 1,5 N y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 12 A (30 g, 83,3 % de rendimiento). EM (IEN) m/z: 252,6 $(M - H)^+$.

Intermedio 12B: 2-((2-bromo-4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metilen)malonato de dietilo: a una suspensión del Intermedio 12 A (14,6 g, 57 mmol) en DCM (200 ml) se añadió cloruro de tionilo (6,6 ml, 88 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. El disolvente se eliminó y el residuo se secó a vacío para dar el cloruro de ácido en forma de un sólido de color pardo claro. A una suspensión enfriada (0 ºC) de hidruro de sodio (3,66 g (60 %), 91,5 mmol) en THF se añadió una solución de malonato de dietilo (0,612 g, 3,82 mmol) en THF (5 ml). Después de 10 min se añadió lentamente una solución del cloruro de ácido (16,4 g, 60 mmol) en THF (160 ml). Después de la adición, la reacción se calentó a la t. a. Después de 30 min, el disolvente se eliminó y el residuo se trató (0 ºC) con HCl 1,2 M frío (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar el Intermedio 12 B (20 g, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido. EM (IEN) m/z: 395 / 397 $(M + H)^+$.

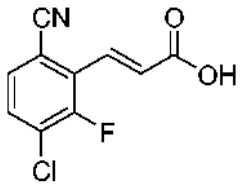
Intermedio 12C: 1-(2-bromo-4-cloro-3-fluorofenil) etanona: se agitó una solución del Intermedio 12 B (18,6 g, 47 mmol) en ácido acético (200 ml), H_2O (150 ml) y H_2SO_4 (2,0 ml) a 110 ºC durante 4 h. La mayor parte del disolvente se eliminó y el residuo se diluyó con EtOAc (400 ml), se lavó con H_2O (5 x 20 ml), $NaHCO_3$ saturado, NaOH 1 N y salmuera. El disolvente se eliminó para dar el Intermedio 12 C (10 g, 84 %) en forma de un sólido de baja fusión. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,42 (c, *J* = 6,8, 6,4 Hz, 1 H), 7,24 (c, *J* = 6,4, 5,2 Hz, 1 H), 2,5 (s, 3H) ppm.

Intermedio 12D: 3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil) acrilato de (E)-*terc*-butilo: a una mezcla del Intermedio 12 C (50 g, 198 mmol), acrilato de *terc*-butilo (50,9 g, 397 mmol) y TEA (55 ml, 397 mmol) en DMF (500 ml) se añadió $Pd(OAc)_2$ (8,9 g, 39,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante una noche. La reacción se enfrió hasta la t. a., se filtró y el filtrado se concentró. La purificación mediante una cromatografía en columna proporcionó el Intermedio 12 D (30 g, 50,8 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN) m/z: 242,7 $(M + H)^+$.

Intermedio 12: se agitó una solución del Intermedio 12 D (25 g, 84 mmol) en DCM (330 ml) y TFA (330 ml) a la t. a. Después de 1,5 h el disolvente se concentró para dar el Intermedio 12 (19,5 g, 97,0 % de rendimiento) en forma de

un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,69 (s a, 1 H), 7,80-7,76 (m, 2 H), 7,62 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 6,30 (dd, *J* = 2,4, 2,0 Hz, 1 H), 2,6 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 241 $(M - H)^+$.

Intermedio 13: ácido (E)-3-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil) acrílico:



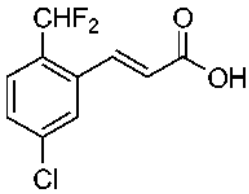
Intermedio 13: 2-bromo-4-cloro-3-fluorobenzamida: a una solución de ácido 2-bromo-4-cloro-3-fluorobenzoico (20 g, 0,078 mol) en DCM (200 ml) se añadió cloruro de tionilo (14,7 g, 0,125 mol) seguido de DMF (29,5 g, 0,5 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se enfrió hasta 0 ºC y se burbujeó NH_3 gaseoso hasta que el pH fue básico. Después de 30 min la mezcla de reacción se inactivó con H_2O y se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se suspendió en éter de petróleo y se filtró para proporcionar 16,5 g del Intermedio 13 A. EM (IEN) m/z: 250 - 254,0 $(M + H)^+$.

Intermedio 13 B: 2-bromo-4-cloro-3-fluorobenzonitrilo: al Intermedio 13 A (10 g, 39 mmol) se añadió $POCl_3$ (100 ml) y NaOH (5 g, 87 mmol) y la reacción se calentó a 110 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se inactivó con agua enfriada con hielo. Se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ al 10 % y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 8,5 g de 13 B. EM (IEN) m/z: 232,9 - 234,9 $(M + H)^+$.

Intermedio 13 C: 3-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil) acrilato de (E)-metilo: se combinaron el Intermedio 13 B (7 g, 29,9 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (9,6 g, 29,9 mmol), $NaHCO_3$ (6,2 g, 74,8 mmol), acrilato de metilo (5,2 g, 59,8 mmol) y $Pd(OAc)_2$ en DMF(50 ml). Después de 18 h, la reacción se calentó a 90 ºC durante 4 h. La reacción se enfrió hasta la t. a. y se filtró a través de Celita. La purificación mediante una cromatografía en fase normal proporcionó 3,5 g del Intermedio 13 C. EM (IEN) m/z: 257 $(M + H_2O)^+$.

Intermedio 13: al Intermedio 13 C (0,5 g, 2,0 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (5 ml) se añadió LiOH 1 N (5 ml, 5 mmol). Después de 2 h, los disolventes volátiles se eliminaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó y se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 0,3 g del Intermedio 13. EM (IEN) m/z: 224 - 226,2 $(M + H)^+$.

Intermedio 14: ácido (E)-3-(5-cloro-2-(difluorometil)fenil) acrílico



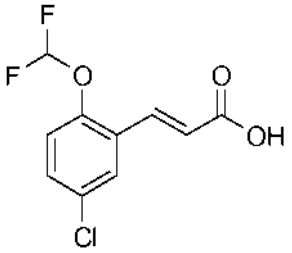
Intermedio 14 A: 2-bromo-4-cloro-1-(difluorometil) benceno: a una solución de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (1 g, 4,56 mmol) en DCM (15 ml) se añadió DAST (0,903 ml, 6,83 mmol) a 0 ºC. La reacción se dejó calentar hasta la t. a. y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el Intermedio 14 A (0,88 g, 80 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) m/z: 261,2 $(M + Na)^+$.

Intermedio 14 B: 3-(5-cloro-2-(difluorometil)fenil) acrilato de (E)-*terc*-butilo: a una solución del Intermedio 14 A (0,88 g, 3,64 mmol) en DMF (10 ml) se añadió acrilato de *terc*-butilo (1,401 g, 10,93 mmol), TEA (1,270 ml, 9,11 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (0,082 g, 0,364 mmol). La reacción se calentó a 90 ºC. Después de 5 h, la reacción se enfrió hasta la t. a. y después se filtró para eliminar el sólido. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación mediante una cromatografía en fase normal proporcionó el Intermedio 14 B (232 mg, 22 % de rendimiento) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z: 233,1 $(M - tBu)^+$.

Intermedio 14: a una solución del Intermedio 14 B (232 mg, 0,804 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió TFA (2,0 ml, 26,0 mmol). La reacción se agitó bajo argón a la t. a. Después de 1 h, el disolvente se eliminó y el residuo se secó para dar el Intermedio 14 (191 mg, 100 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 7,99 (dt, *J* = 15,8, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 54,6 Hz, 1H), 6,51 (d,

J = 15,8 Hz, 1H). RMN ^{19}F (376 MHz, MEOD) δ -111,67 (s, 2F) ppm. EM (IEN) m/z: 233,1 $(M + H)^+$.

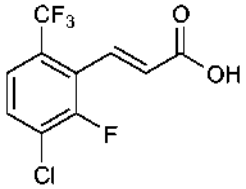
Intermedio 15: ácido (E)-3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil) acrílico:



Intermedio 15 A: 3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil) acrilato de (E)-*terc*-butilo: a una solución de *terc*-butóxido de potasio (0,407 g, 3,63 mmol) en THF (10 ml) se añadieron 2-(dimetoxifosforil) acetato de *terc*-butilo (0,528 ml, 2,66 mmol) y 5-cloro-2-(difluorometoxi) benzaldehído (0,50 g, 2,420 mmol) a 0 ºC. Después de 4 h se añadió una solución de NH_4Cl y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NH_4Cl, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en fase normal. Se obtuvo el Intermedio 15 A en forma de un sólido de color blanco 550 mg (74 %). EM (IEN) m/z: 327,0 $(M + Na)^+$. RMN ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ: -81,11 (1 F, s) ppm.

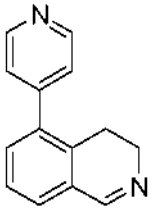
Intermedio 15: a una solución de 3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil) acrilato de (E)-*terc*-butilo (458 mg, 1,503 mmol) en DCM (4,0 ml) se añadió TFA (2,0 ml, 26,0 mmol). Después de 1 h se eliminó el disolvente para dar el Intermedio 15 en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 249,0 $(M + H)^+$.

Intermedio 16: ácido (E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil) acrílico



El Intermedio 16 se elaboró de una manera similar a la del Intermedio 15 mediante la sustitución del 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil) benzaldehído por 5-cloro-2-(difluorometoxi) benzaldehído seguido de una desprotección con TFA. EM (IEN) m/z: 292 $(M + Na)^+$. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (1 H, dd, *J* = 16,17, 2,02 Hz), 7,49 - 7,62 (2 H, m), 6,67 (1 H, dd, *J* = 16,30, 1,39 Hz) ppm.

Intermedio 17: 5-(piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina:



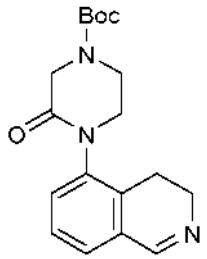
Intermedio 17A: 5-(piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: (Tet. Lett, 1995, 36, 5247) a 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-carboxilato de *terc*-butilo (0,989 g, 3,17 mmol), 4-(tributilestanil) piridina (1,75 g, 4,75 mmol), LiCl (1,343 g, 31,7 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,222 g, 0,317 mmol) y la reacción se calentó a 110 ºC. Después de 72 h, la reacción se particionó con KF acuoso al 10 % (20 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron ($MgSO_4$). La purificación mediante una cromatografía en gel de sílice proporcionó 0,63 g del Intermedio 17 A en forma de un aceite claro (64 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (2 H, d, *J* = 6,06 Hz), 7,23 - 7,33 (3 H, m), 7,17 - 7,21 (1 H, m), 7,13 (1 H, d, *J* = 7,58 Hz), 4,65 (2 H, s), 3,55 (2 H, s. a.), 2,72 (2 H, t, *J* = 5,68 Hz), 1,50 (9 H, s) ppm.

Intermedio 17B: 5-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: al Intermedio 17 A (0,14 g, 0,451 mmol) se añadieron 10 ml de H_2O y HCl 4 N en dioxano (0,025 ml, 0,100 mmol). La reacción se calentó a 150 ºC en un microondas durante 35 min, después se liofilizó para proporcionar 90 mg del Intermedio 17 B en forma de un sólido de color

marrón. EM (IEN) m/z: 211,1 $(M + H)^+$.

Intermedio 17: el Intermedio 17 B se oxidó mediante el uso de MnO_2. Después de 24 h, la reacción se filtró a través de Celite® y se concentró para proporcionar 75 mg (80 %) de Intermedio 17 en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z: 209,1 $(M + H)^+$.

Intermedio 18: 4-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo:

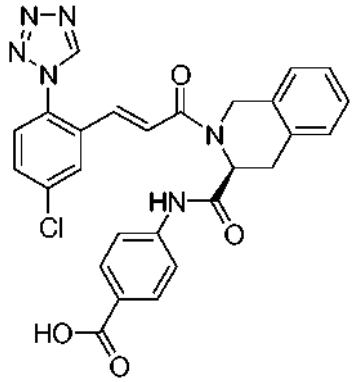


Intermedio 18 A: 4-(isoquinolin-5-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: a 5-bromoisoquinolina (0,3 g, 1,442 mmol) y 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,289 g, 1,442 mmol) se añadió DMSO (4 ml), 1,10-fenantrolina (0,026 g, 0,144 mmol), K_2CO_3 (0,498 g, 3,60 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min. A la mezcla anterior se añadió después CuI (0,055 g, 0,288 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un baño de aceite a 130 ºC. Después de 24 h, la reacción era incompleta. Se enfrió y se desgasificó con Ar, se añadió más CuI y se repitió el calentamiento. Después de 24 h, la reacción se inactivó con NH_4OH diluido (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron ($MgSO_4$). El producto se purificó mediante una cromatografía en fase normal seguida de una HPLC prep. Después de particionar con $NaHCO_3$ saturado (15 ml) y EtOAc (50 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó ($MgSO_4$) para proporcionar 0,157 g (54 %) del Intermedio 18 A en forma de un sólido de color blanco con material de partida recuperado. EM (IEN) m/z: 328 $(M + H)^+$.

El Intermedio 18 se preparó a partir del Intermedio 18 A según se ha descrito para el Intermedio 17. EM (IEN) m/z: 330,1 $(M + H)^+$.

Ejemplo 1:

Ácido (S,E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido) benzoico.



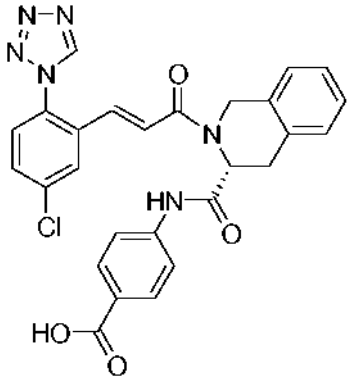
1A. 3-(4-(*terc*-butoxicarboniI)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (S)-bencilo: Al ácido (S)-2-(benciloxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (0,161 g, 0,517 mmol) y 4-aminobenzoato de *terc*-butilo (0,1 g, 0,517 mmol) en piridina (2 ml), enfriada a 0 ºC, se le añadió $POCl_3$ (0,048 ml, 0,517 mmol). Después de 1 h, la reacción se repartió con H_2O (15 ml) y EtOAc (40 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 0,1 N (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). Se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar 0,247 g del producto deseado en forma de una película de color pardo. EM (IEN) m/z: 487,4 $(M+H)^+$.
1B. 4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamido)benzoato de (S)-*terc*-butilo: Se hidrogenó 1A (0,247 g, 0,508 mmol) a 0,34 MPa (50 psi) durante 1 h en EtOH (25 ml) con Pd al 10 %/C (35 mg). Se filtró a través de Celite® y se concentró para dar 0,134 g del producto deseado en forma de un sólido de color gris pálido. EM (IEN) m/z: 353,4 $(M+H)^+$.
1C. 4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamido)benzoato de (S,E)-*terc*-butilo: A 1B (0,1 g, 0,284 mmol) y al Intermedio 1 (0,099 g, 0,284 mmol) en DML (2 ml) se le añadió

DIEA (0,149 ml, 0,851 mmol). La reacción se interrumpió con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron ($MgSO_4$). Se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar 0,15 g del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z: 585,2 $(M+H)^+$.$(M+H)^+$.

Ejemplo 1: Se desprotegió 1C (0,15 g, 0,256 mmol) con DCM (5 ml)/TLA (2 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró, se purificó por HPLC de fase inversa, y se liofilizó para proporcionar 32 mg del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 3,23 - 3,37 (m, 2 H) 4,88 - 4,91 (m, 1H) 4,96 - 5,08 (m, 2 H) 7,20 (d, J = 15,41 Hz, 1H) 7,22 - 7,29 (m, 3 H) 7,36 (d, J = 4,55 Hz, 1H) 7,44 (d, *J* = 15,41 Hz, 1H) 7,55 - 7,63 (m, 3 H) 7,65 - 7,74 (m, 1H) 7,94 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H) 8,28 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H) 9,55 (s, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 529,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,5 min.

Ejemplo 2:

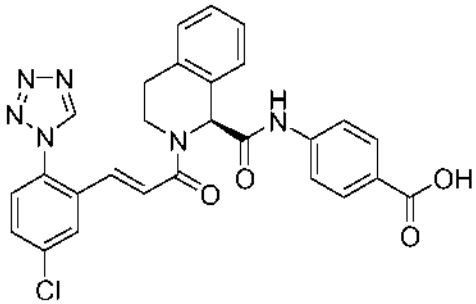
ácido (R,E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(177-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamido)benzoico.



El ejemplo 2 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 1 partiendo del ácido (R)-2- (benciloxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,55 (1H, s), 8,29 (1H, d, *J* = 2,27 Hz), 7,95 (2 H, d, *J* = 8,59 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,59, 2,27 Hz), 7,54 - 7,66 (3 H, m), 7,44 (1H, d, J = 15,41 Hz), 7,34 - 7,39 (1H, m), 7,27-7,31 (3 H, m), 7,21 (1H, d, *J*= 15,66 Hz), 5,01 - 5,10 (2 H, m), 4,88 - 4,95 (2 H, m), 3,24 - 3,32 (1H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 529,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,5 min.

Ejemplo 3:

ácido (S,E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(177-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico.



3A: 1-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo: Al ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (0,358 g, 0,896 mmol) y 4-aminobenzoato de *terc*-butilo (0,191 g, 0,986 mmol) en piridina (2 ml)/DCM(5 ml), enfriado a 0 ºC, se le añadió $POCl_3$ (0,048 ml, 0,517 mmol). Después de 1 h, la reacción se repartió entre H_2O (15 ml) y EtOAc (40 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 0,1 N (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). Se recogieron 0,64 g del producto deseado en forma de una espuma de color blanco. EM (IEN) m/z: 575,4 $(M+H)^+$.

3B: 4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoato de (S)-*terc*-butilo: A 3A (0,64 g, 1,11 mmol) se le añadieron morfolina (0,3 ml) y DMF (4 ml). Después de 30 min, la reacción se repartió con H_2O (10 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó ($MgSO_4$) para proporcionar 0,3 g del producto deseado en forma de una espuma. EM (IEN) m/z: 353,5 $(M+H)^+$.

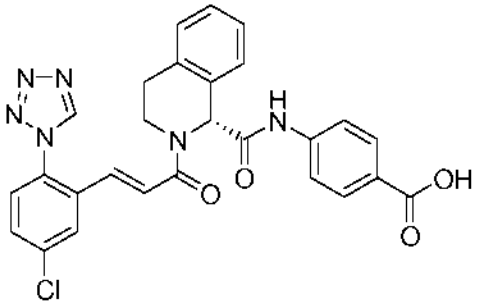
3C: 4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoato de (S,E)-*terc*-butilo: Al Intermedio 2 (0,213 g, 0,851 mmol) y 3B (0,3 g, 0,851 mmol) en EtOAc (5 ml), enfriado en un

baño de hielo, se le añadieron DIEA (0,446 ml, 2,55 mmol) y T3P al 50 % en EtOAc (0,481 ml, 1,702 mmol). Después de 1 h, la reacción se concentró y el producto en bruto se llevó a la siguiente etapa. EM (IEN) m/z: 585,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3: El producto en bruto 3C se disolvió en TFA al 30 %/DCM (15 ml) durante 1 h. La reacción se concentró, se purificó por HPLC de fase inversa, y se liofilizó para proporcionar 62 mg del producto deseado en forma de un sólido de color rosa claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (1H, s), 9,79 - 9,84 (1H, m), 8,38 (1H, d, J = 2,02 Hz), 1,16 - 7,85 (2 H, m), 7,57 - 7,72 (5 H, m), 7,52 - 7,56 (1H, m), 7,49 (1H, d), 7,15 - 7,26 (3 H, m), 6,89 (1H, d, J = 15,16 Hz), 5,74 (1H, s), 4,24 - 4,32 (1H, m), 3,81 (1H, ddd, J = 12,44, 8,40, 4,17 Hz), 3,04 - 3,19 (1H, m), 2,85 (1H, td) ppm. EM (IEN) m/z: 529,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 10,4 min.

Ejemplo 4:

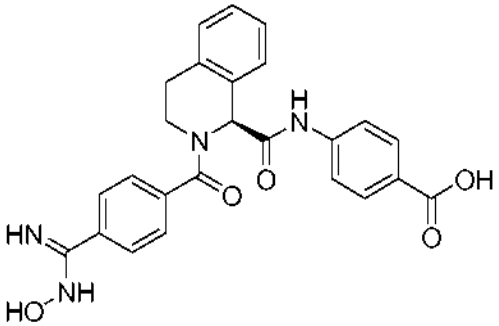
ácido (R,E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(177-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico.



El ejemplo 4 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 3 partiendo del ácido (R)-2- (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,54 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J* = 2,27 Hz), 7,96 (2 H, d, *J* = 8,84 Hz), 7,62 - 7,70 (3 H, m), 7,51 - 7,60 (2 H, m), 7,35 (1H, s), 7,25 - 7,31 (3 H, m), 7,14 - 7,27 (1H, m), 5,84 (1H, s), 4,33 (1H, ddd, J = 12,13, 5,31, 5,05 Hz), 3,85 (1H, ddd, J = 12,38, 8,84, 4,04 Hz), 3,28 - 3,33 (1H, m), 2,92 - 3,05 (1H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 529,1 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,33 min.

Ejemplo 5:

sal TFA de ácido (S)-4-(2-(4-(N-hidroxicarbamimidoil)benzoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico.



El ejemplo 5 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 3 partiendo de los intermedios apropiados seguido de la disolución en MeOH y el tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina (0,020 g, 0,284 mmol) y DIEA (0,099 ml, 0,567 mmol) para producir el producto final deseado. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,00 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,82 - 7,88 (2 H, m), 1,16 - 7,81 (2 H, m), 7,73 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 - 7,65 (1H, m), 7,25 - 7,37 (3 H, m), 5,96 (1H, s), 3,94 - 4,06 (1H, m), 3,65 (1H, ddd, J = 12,3, 8,1, 3,9 Hz), 3,22 (1H, ddd, J = 15,3, 8,0, 4,2 Hz), 2,84 - 3,00 (1H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 459,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 4,42 min.

Los siguientes en la Tabla 1 se prepararon mediante la reacción de Ugi como se describe en el Ejemplo 3, usando los intermedios de imina correspondientes, los intermedios ácidos y los intermedios de nitrilo apropiados

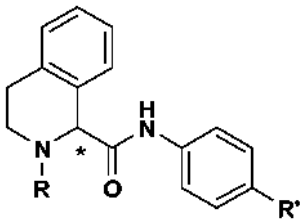
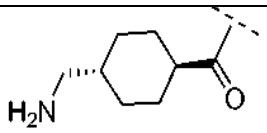
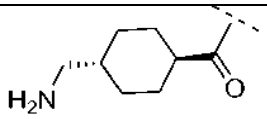
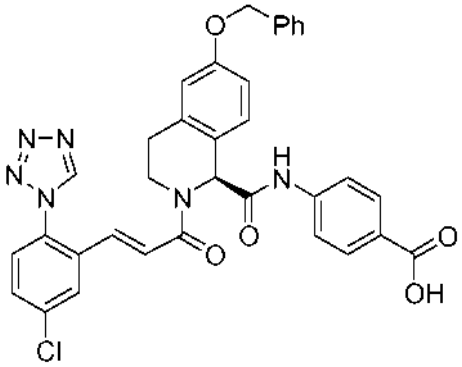


Tabla 1

Ejemplo n.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	TR
6	Racémica		NHCOOMe	465,0	4,67
7	enantiómero S		COOH	436,1	4,50

Ejemplo 8:

ácido (S,E)-4-(6-(benciloxi)-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico.



8A: 1-metil 6-(benciloxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1,2(1*H*)-dicarboxilato de (S)-2-*terc*-butilo: A 1-metil 6-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1,2(1*H*)-dicarboxilato de (S)-2-*terc*-butilo (0,233 g, 0,758 mmol) en acetona (50 ml), se le añadieron K_2CO_3 (2,09 g, 15,16 mmol) y (bromometil)benceno (0,194 g, 1,137 mmol). Después de 24 h, la reacción se detuvo con H_2O (100 ml) y los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml), se secaron y se evaporaron hasta un aceite de color rosáceo. Se volvió a disolver en DCM y se purificó por cromatografía de fase normal y se concentró para producir 0,36 g del producto deseado en forma de un aceite.

8B: ácido (S)-6-(benciloxi)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico: A 8A (0,36 g, 0,911 mmol) en THF/H_2O (20 ml) se le añadió LiOH (0,131 g, 5,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y se inactivó con H_2O (100 ml) y se extrajo con éter (50 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2x100 ml), se secó y se evaporó hasta formar una espuma. EM (IEN) m/z: 382,2 $(M+H)^+$.

8C: 6-(benciloxi)-1-*(4-(terc*-butoxicarbonil)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (S)-*terc*-butilo: A 8B (0,08 g, 0,209 mmol) y 4-aminobenzoato de *terc*-butilo (0,040 g, 0,209 mmol) en EtOAc (2 ml), enfriado en un baño de hielo, se les añadieron DIEA (0,091 ml, 0,522 mmol) y T3P al 50 % en EtOAc (0,118 ml, 0,417 mmol). Después de 24 h, la reacción se concentró y la purificación por cromatografía en fase normal proporcionó 54 mg (46%) del producto deseado. EM (IEN) m/z: 559,4 (M+H)+

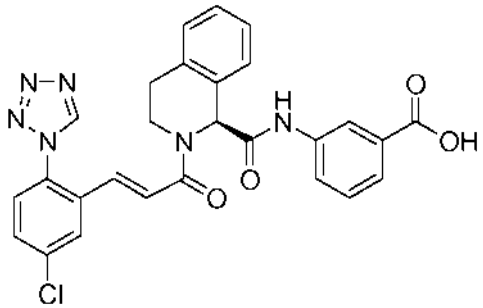
8D: ácido (S)-4-(6-(benciloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico: A 8C (54 mg, 0,097 mmol) se le añadió HCl 4 N/dioxano (2 ml) y después de 24 h, los disolventes se retiraron para proporcionar una espuma que se llevó a la siguiente etapa. EM (IEN) m/z: 403,3 (M+H)+

El ejemplo 8 se preparó de una manera similar como el Ejemplo I combinando el Intermedio I y 8D. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 10,42 (1H, s), 9,54 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 2,27 Hz), 7,92 - 8,04 (2 H, m), 7,64 - 7,72 (3 H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,59 Hz), 7,42 - 7,47 (2 H, m), 7,29 - 7,39 (3 H, m), 7,16 - 7,23 (1H, m), 6,86 - 6,98 (2 H, m), 5,77 (1H, s),

5,11 (2 H, s), 4,91 - 4,96 (1H, m), 4,26 - 4,37 (1H, m), 3,76 - 3,89 (1H, m), 2,88 - 3,35 (2 H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 635,2 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,47 min.

Ejemplo 9:

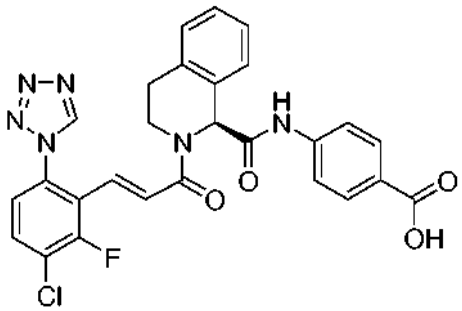
ácido (S,E)-3-(2-(3-(5-cloro-2-(177-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico.



El ejemplo 9 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 3 partiendo de 3-aminobenzoato de *terc*-butilo. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,55 (1H, s), 8,18 - 8,23 (2 H, m), 7,74 - 7,82 (2 H, m), 7,66 - 7,71 (1H, m), 7,53 - 7,62 (2 H, m), 7,38 - 7,45 (2 H, m), 7,33 - 7,37 (1H, m), 7,27 - 7,33 (4 H, m), 7,17 - 7,25 (1H, m), 5,84 (1H, s), 4,33 (1H, dt, *J* = 12,06, 5,34 Hz), 3,82 - 3,89 (1H, m), 2,92 - 3,03 (1H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 529,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 10,44 min.

Ejemplo 10:

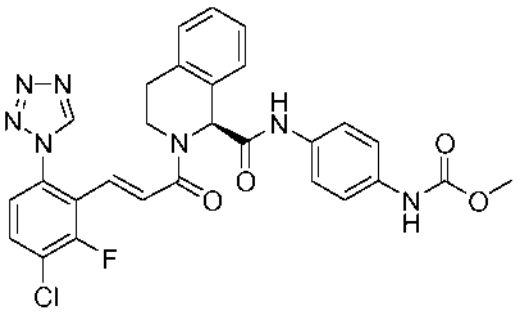
ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(177-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico.



El ejemplo 10 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 3 usando el Intermedio 3A. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,56 (1H, s), 7,97 (2 H, d, J = 8,84 Hz), 7,78 - 7,85 (1H, m), 7,64 - 7,70 (2 H, m), 7,47 - 7,56 (2 H, m), 7,29 (4 H, d, *J* = 2,53 Hz), 7,04 - 7,19 (2 H, m), 5,84 (1H, s), 4,18 (1H, ddd, J = 12,00, 5,31, 5,18 Hz), 3,64 - 3,74 (1H, m), 2,95 (1H, dt, J = 15,35, 4,83 Hz) ppm. EM (IEN) m/z: 547,3 $(M+H)^+$. HPLC analítica (método B): TR = 6,73 min.

Ejemplo 11:

4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)fenilcarbamato de (S,E)-metilo.



11A: 1-(4-nitrofenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo: Al ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (0,249 g, 0,623 mmol) y 4-nitroanilina (95 mg, 0,686 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadieron T3P al 50 % en EtOAc (0,26 ml, 0,935 mmol) y DIEA (0,32 ml, 1,87 mmol). Después de 24 h, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar 55 mg de 11A en forma de un sólido de color amarillo brillante. EM (IEN) m/z: 520,4 $(M+H)^+$.

11B: 1-(4-aminofenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo: Al 11A (55 mg, 0,105 mmol) en acetona (8 ml)/H_2O (3 ml) se le añadió cinc (0,2 g, 3,12 mmol) y se le añadió lentamente cloruro de amonio (0,33 g/6,23 mmol). Después de 24 h, la reacción se filtró y el filtrado se concentró. La extracción con EtOAc (3x20 ml), el secado con salmuera (20 ml) y el secado ($MgSO_4$) proporcionó 11B que se llevó a la siguiente etapa. EM (IEN) m/z: 490,3 $(M+H)^+$.

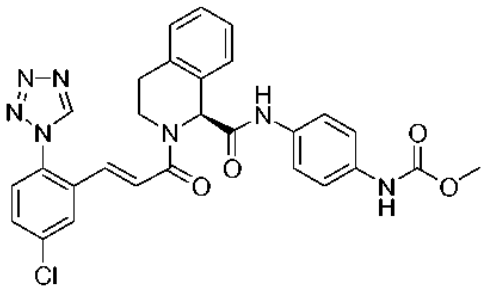
11C: 1-(4-(metoxicarbonilamino)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo: Se disolvió 11B en DCM (3 ml) y piridina (1 ml) y se trató con cloroformiato de metilo (0,048 ml, 0,623 mmol) durante 30 min. La reacción se interrumpió con HCl 1 N y se extrajo con DCM (3x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron ($MgSO_4$) para proporcionar 11C (59 mg) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z: 548,3 $(M+H)^+$.

11D: 4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)fenilcarbamato de (S)-metilo: Al 11C (59 mg, 0,11 mmol) en DML (1 ml) se le añadió morfolina (0,3 ml). Después de 2 h, la reacción se repartió con H_2O/salmuera (15 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). Se recogieron 34 mg del 11D en bruto, que se usó en la siguiente etapas sin purificación. EM (IEN) m/z: 326,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11: Al Intermedio 3A (12,38 mg, 0,046 mmol) y al 11D en bruto (15 mg, 0,046 mmol) en EtOAc (2 ml) se le añadió DIEA (24,16 µl, 0,138 mmol) y una solución al 50 % de T3P en EtOAc (19,55 µl, 0,069 mmol). Después de 2 h, la reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó para proporcionar 11 mg (38,5 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 - 10,41 (1H, m), 9,87 (1H, s), 9,53 - 9,58 (1H, m), 7,90 - 8,00 (1 H, m), 7,64 - 7,70 (1 H, m), 7,57 - 7,62 (1 H, m), 7,41 - 7,50 (2 H, m), 7,32 - 7,38 (2 H, m), 7,25 (4 H, d, *J* = 3,03 Hz), 7,03 - 7,15 (1 H, m), 6,91 - 6,99 (1 H, m), 5,77 - 5,82 (1 H, m), 4,08 - 4,17 (1 H, m), 3,67 - 3,73 (1 H, m), 3,64 (3 H, s), 3,11-3,19 (1 H, m), 2,83 - 2,90 (1H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 576 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,7 min.

Ejemplo 12:

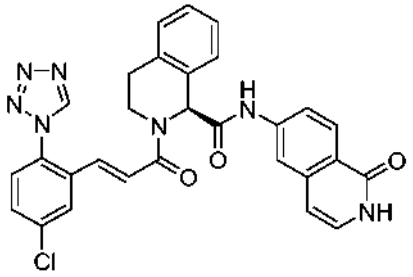
4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)fenilcarbamato de (S,E)-metilo.



El ejemplo 12 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 11 usando el Intermedio 2 en lugar del intermedio 3A. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (1H, s), 9,87 (1H, s), 9,54 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 2,27 Hz), 7,69 - 7,83 (2 H, m), 7,55 - 7,63 (1H, m), 7,42 - 7,52 (2 H, m), 7,32 - 7,38 (2 H, m), 7,18 - 7,31 (4 H, m), 6,95 (1H, d, *J*= 15,41 Hz), 5,79 (1H, s), 4,25 - 4,35 (1H, m), 3,93 (1H, s), 3,63 (3 H, s), 3,12 - 3,22 (1H, m), 2,85 - 2,97 (1H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 558 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,08 min.

Ejemplo 13:

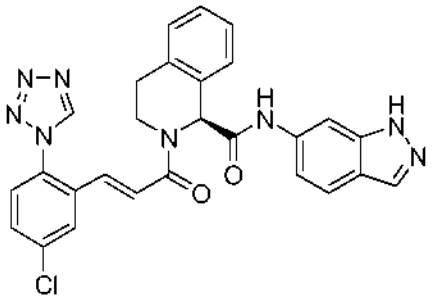
(S,E)-2-(3-(5-Cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-N-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida.



El ejemplo 13 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 3 usando 6-aminoisoquinolin-1(2H)-ona. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (1H, d, *J* = 5,31 Hz), 10,81 (1H, s), 9,87 (1H, s), 8,45 (1H, d, *J* = 2,27 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,84 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,02 Hz), 7,69 - 7,78 (2 H, m), 7,52 - 7,65 (3 H, m), 7,21 - 7,35 (3 H, m), 7,09 (1H, dd, J = 7,07, 5,81 Hz), 6,97 (1H, d, J = 15,4 Hz)), 6,42 (1H, d, J = 7,07 Hz), 5,83 (1H, s), 4,30 - 4,42 (1H, m), 3,89 (1H, ddd, J = 12,51, 8,46, 4,29 Hz), 3,21 (1H, ddd, J = 19,90, 4,42, 4,23 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 9,98, 5,18 Hz) ppm. EM (IEN) m/z:
552,4 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,5 min.

Ejemplo 14:

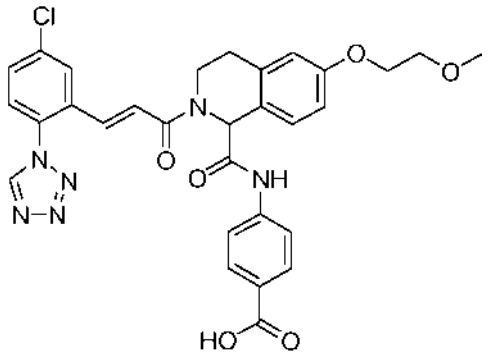
(S,E)-2-(3-(5-Cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-N-(177-indazol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida.



El ejemplo 14 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 3 usando 1*H*-indazol-6-amina. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,53 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 2,27 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,27 Hz), 7,62 - 7,73 (2 H, m), 7,56 (2 H, d, J = 8,59 Hz), 7,36 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,26 - 7,31 (4 H, m), 7,21 (1H, d, *J*= 15,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,72, 1,64 Hz), 5,89 (1H, s), 4,29 - 4,36 (1H, m), 3,87 (1H, ddd, J = 12,44, 8,65, 4,17 Hz), 3,29 - 3,35 (1H, m), 2,92 - 3,02 (1H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 525,4 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,78 min.

Ejemplo 15:

ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-6-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico



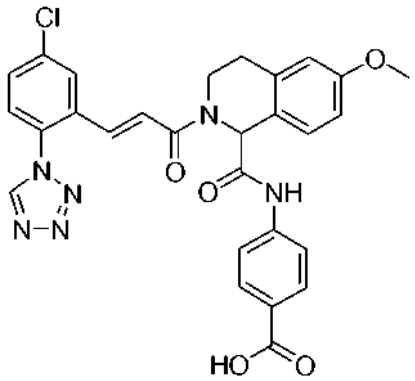
15A: 1-metil 6-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1,2(1*H*)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo: 15A se preparó como se describe en la bibliografía (Gill, I. S et al. Tetrahedron: Asymmetry, 2007, 18, págs. 2147-2154).

15B: sal TFA de ácido 4-(6-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico: Una suspensión de 15 A (0,50 g, 1,63 mmol), 2-metoxietil éster del *ácido p-toluenosulfónico* (0,38 g, 1,63 mmol) y K_2CCF (0,68 g, 4,88 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 80 ºC durante una noche. La reacción se enfrió a ta, se filtró y se enjuagó con EtOAc (3 x 25 mF). El filtrado combinado se lavó con H_2O, una solución 1,0 M de HCl y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se cargó secó sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó un aceite incoloro (550 mg, 93%) como el intermedio deseado. Después, el éster se disolvió en THF (10 mF) y se trató con LiOH (0,205 g, 4,88 mmol) en H_2O (3 ml) seguido de MeOH (1 ml). Después de 14 h, la mezcla se diluyó con H_2O y los orgánicos se concentraron. La capa acuosa restante se hizo ácida con ácido cítrico al 10 % y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el ácido carboxílico deseado. Este material y 4-aminobenzoato de *terc*-butilo (0,31 g, 1,63 mmol) en piridina (10 mF) se trataron con oxicloruro de fósforo (0,15 ml, 1,63 mmol) a -10 ºC. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, solución 1,0 M de HCl, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se trató con TFA al 50 %/DCM. Después de agitar durante 2 h, la reacción se concentró a sequedad El residuo se purificó por HPLC de fase inversa y se concentró al vacío para dar 15B (225 mg, 29%) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z: 371,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 15: Se añadió DIEA (0,09 ml, 0,52 mmol) a una solución en agitación de 15B y el Intermedio 1 en DMF (3 ml). Después de 2 h, el material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó para proporcionar 12 mg (18 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (1H, s), 9,87 (1H, s), 8,43 - 8,46 (1H, m), 7,86 (2 H, d, *J* = 8,79 Hz), 7,64 - 7,78 (4 H, m), 7,50 - 7,59 (2 H, m), 6,95 (1H, d, *J* = 15,39 Hz), 6,82 - 6,89 (2 H, m), 5,72 (1H, s), 4,29 - 4,37 (1H, m), 4,05 - 4,10 (2 H, m), 3,77 - 3,86 (1H, m), 3,61 - 3,65 (2 H, m), 3,29 (3 H, s), 3,12 - 3,22 (1H, m), 2,83 - 2,92 (1H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 603,5 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,15 min.

Ejemplo 16:

ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico.

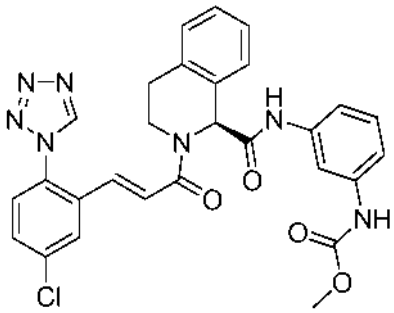


16A: sal TFA de ácido 4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico: Se añadió hidruro sódico (0,098 g, 2,44 mmol) a 15A (0,500 g, 1,63 mmol) en DMF (5 ml) a 0 ºC. La reacción se dejó que llegará a ta y se agitó durante 1 h antes de enfriarse de nuevo la mezcla a 0 ºC. Se añadió lentamente yodometano (0,10 ml, 1,63 mmol) y la mezcla se dejó que alcanzara ta. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se trató con H_2O (50 ml). La capa de H_2O se separó y se extrajo una vez más con EtOAc (50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio un aceite incoloro. El éster se hidrolizó mediante la disolución en THF (10 ml), el tratamiento con monohidrato de hidróxido de litio (0,14 g, 3,25 mmol) (3 ml), y la adición de MeOH (1 ml). Después de 12 h, la mezcla se diluyó con H_2O y los orgánicos se concentraron. La capa acuosa restante se hizo ácida con ácido cítrico al 10 % y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Este material y 4-aminobenzoato de *terc*-butilo (0,314 g, 1,63 mmol) en piridina (10 ml) se trató con $POCl_3$ (0,15 ml, 1,63 mmol) a -10 ºC. Después de agitar durante 2 h, la reacción se interrumpió con H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H_2O, una solución 1,0 M de HCl, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se trató con TFA al 50 %/DCM. Después de 2 h, la reacción se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa y la concentración al vacío dio 16A en forma de un aceite. EM (IEN) m/z: 327,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16: Se añadió DIEA (0,099 ml, 0,568 mmol) a 16A (0,05 g, 0,114 mmol) y el Intermedio 1 en DMF (3 ml). Después de 2 h, el material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó para proporcionar 36 mg (52%) de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (1H, s), 9,87 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 2,20 Hz), 7,86 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 7,70 - 7,79 (2 H, m), 7,66 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 7,51 - 7,60 (2 H, m), 6,95 (1H, d, J = 15,39 Hz), 6,82 - 6,89 (2 H, m), 5,72 (1H, s), 4,30 - 4,38 (1H, m), 3,77 - 3,85 (1H, m), 3,73 (3 H, s), 3,14 - 3,23 (1H, m), 2,84 - 2,93 (1H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 559,4 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,41 min.

Ejemplo 17:

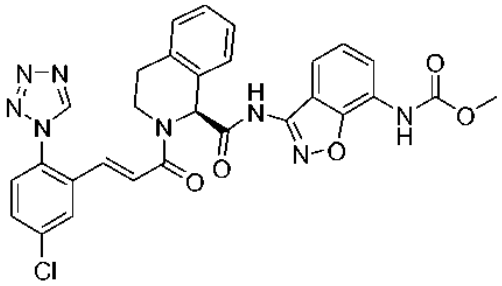
3-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)fenilcarbamato de (S,E)-metilo.



El ejemplo 17 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 3 usando 3-aminofenil carbamato de metilo. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (1H, s), 8,03 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 2,02 Hz), 6,13 - 6,21 (2 H, m), 6,08 (1H, d, J = 8,59 Hz), 6,03 (1H, dd, *J* = 6,95, 2,65 Hz), 5,83 - 5,91 (1H, m), 5,73 - 5,81 (3 H, m), 5,64 - 5,73 (3 H, m), 4,34 (1H, s), 2,74 - 2,84 (1H, m), 2,37 (1H, ddd, J = 12,32, 8,53, 4,17 Hz), 2,22 (3 H, s), 1,75 - 1,81 (1H, m), 1,47 (1H, ddd, J = 10,55, 5,56, 5,37 Hz) ppm. EM (IEN) m/z: 557 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,32 min.

Ejemplo 18:

3-(2-(3-(5-cloro-2-(177-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzo[d]isoxazol-7-ilcarbamato de (S,E)-metilo.



18A: 3-ciano-2-fluorofenilcarbamato de metilo: A 3-amino-2- fluorobenzonitrilo (0,5 g, 3,67 mmol) en DCM (10 ml) enfriado a 0 ºC, se le añadieron piridina (1 ml) y cloroformiato de metilo (0,313 ml, 4,04 mmol). Después de 24 h, la reacción se interrumpió con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secaron ($MgSO_4$) para proporcionar 0,7 g (98 %) de 18A en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) m/z: 195,2 $(M+H)^+$.

18B: 3-aminobenzo[d]isoxazol-7-ilcarbamato de metilo. A 18A (0,12 g, 0,618 mmol), ácido acetohidroxámico (0,102 g, 1,360 mmol) y K_2CO_3 (0,188 g, 1,360 mmol) se le añadió DML (3 ml)/H_2O (1 gota) y la reacción se calentó a 40 ºC durante 24 h. La reacción se interrumpió con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron ($MgSO_4$). La trituración con DCM proporcionó un sólido de color castaño que se retiró por filtración y se secó para proporcionar 70 mg (55 %) de 18B. EM (IEN) m/z: 208,2 $(M+H)^+$.

18C: 1-(7-(metoxicarbonilamino)benzo[d]isoxazol-3-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo: Al ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (135 mg, 0,338 mmol) y 18B (70 mg, 0,338 mmol) en DCM (4 ml)/piridina (1 ml), enfriado en un baño de hielo/acetona, se le añadió $POCl_3$ (31,5 µl, 0,338 mmol). Después de 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con HCl 1 N (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó ($MgSO_4$). Se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar 0,11 g (55%) de 18C en forma de una espuma de color blanco. EM (IEN) m/z: 589,2 $(M+H)^+$.

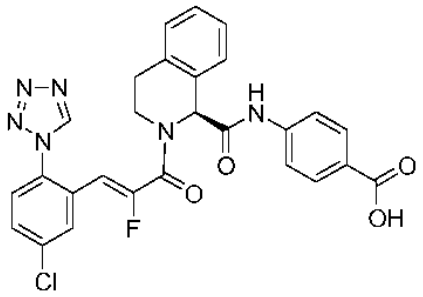
18D: 3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzo[d]isoxazol-7-ilcarbamato de (S)-metilo: Se desprotegió

18C en DMF (6 ml) con morfolina (2 ml). Después de 1,5 h, la reacción se detuvo con EtOAc (30 ml) y 1:1 de H_2O/salmuera (20 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). Se recogieron 0,14 g de 18D en bruto en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z: 367 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18: Al intermedio 2 (46,5 mg, 0,186 mmol) y 18D (68 mg, 0,186 mmol) en EtOAc (3 ml)/$CHCl_3$ (1 ml) se le añadió DIEA (97 µl, 0,557 mmol), enfriado en un baño de hielo y se añadió T3P al 50 % en EtOAc (79 µl, 0,278 mmol). Después de 1,5 h, la reacción se destiló y se purificó por HPLC de fase inversa. Para retirar una ligera impureza, el producto se trituró con MeOH, se filtró y se recogieron 30 mg (26,7%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,59 (1H, s), 9,80 - 9,97 (2 H, m), 8,46 (1H, d, *J* = 2,02 Hz), 7,69 - 7,84 (4 H, m), 7,60 (1H, d, *J* = 15,41 Hz), 7,48 (1H, d, *J* = 7,58 Hz), 7,23 - 7,41 (4 H, m), 7,00 (1H, d, J = 15,16 Hz), 5,95 (1H, s), 4,37 (1H, ddd, J = 12,32, 5,37, 5,05 Hz), 3,83 - 3,91 (1H, m), 3,70 (3 H, s), 3,18 - 3,24 (1H, m), 2,91 - 3,03 (1H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 599 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,77 min.

Ejemplo 19:

ácido (S,*Z*)-4-(2-(3-(5-Cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-2-fluoroacriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico.

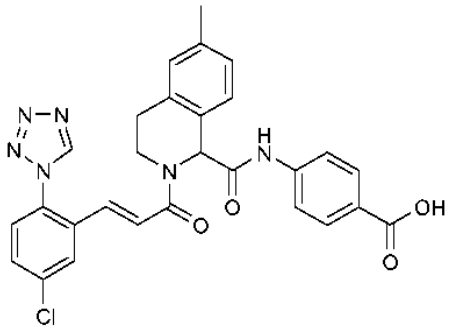


19A: 3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-2-fluoroacrilato de (E) y (Z)-etilo: A una solución de THF fría (-78 ºC) de 2-(dietoxifosforil)-2-fluoroacetato de etilo (0,28 g, 1,15 mmol) se le añadió bromuro de isopropilmagnesio 1 M (1,15 ml, 1,15 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó fría durante 0,5 h seguido de la adición de una solución de THF de 5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)benzalaldehído (0,241 g, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó fría durante 1,5 h, después se retiró el baño de hielo y se agitó a ta durante 1 h. Después, la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se detuvo con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc, se secó y se evaporó para dar 0,26 g del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo. La RMN mostró una mezcla 1:1 de isómeros E/Z que se separaron después de la hidrólisis y el acoplamiento.
19B: ácido (E) y (Z)-3-(5-cloro-2-(**1*H***-tetrazol-1-il)fenil)-2-fluoroacrílico: Se disolvió 19A (0,26 g, 0,876 mmol) en THF. A esto se le añadió LiOH (0,06 g, 2,63 mmol) seguido de un volumen igual de H_2O. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se inactivó la mezcla de reacción con HCl diluido y los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2x100 ml), se secaron y se evaporaron hasta un sólido de color blanco.

Ejemplo 19: El Ejemplo 19 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 3 usando 19B y aislado durante la purificación HPLC: RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,21 (1H, s a), 8,21 - 8,27 (1H, m), 6,70 (1H, s), 6,63 (2 H, d, J = 8,59 Hz), 6,28 - 6,37 (4 H, m), 6,18 (1H, s a), 5,96 (3 H, s a), 5,00 (1H, d, *J*= 35,3 Hz), 4,35 (1H, s), 2,86 (1H, s a), 2,45 (1H, s a), 1,52 - 1,64 (2 H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 547,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,70 min.

Ejemplo 20:

ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico.



20 A: 6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: a 6-metilisoquinolina (0,562 g, 3,92 mmol) en EtOH (30 ml) se añadió Pt/C al 5 % (60 mg) y la mezcla se hidrogenó a 55 psi durante 24 h. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró hasta 0,55 g (95 %) en forma de un aceite claro. EM (IEN) m/z: 148,1 $(M + H)^+$.

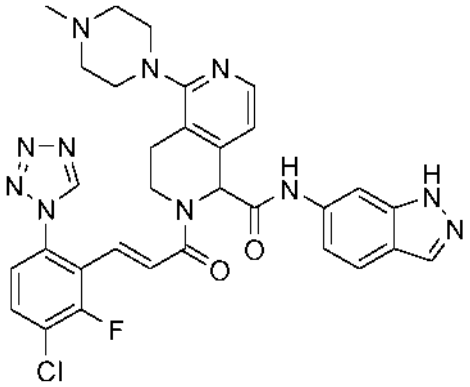
20 B: 6-metil-3,4-dihidroisoquinolina: a 20 A (0,55 g, 3,74 mmol) en DCM (25 ml) se añadió MnO_2 (6,88 g, 67,2 mmol). Después de 4 h la reacción se filtró a través de Celite® y se concentró para proporcionar 0,51 g (94 %) de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z: 146 $(M + H)^+$.

20 C: 4-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoato de (E)-metilo: a 20 B (0,15 g, 1,033 mmol), 4-isocianobenzoato de metilo (0,166 g, 1,033 mmol) y el Intermedio 2 (0,259 g, 1,033 mmol) se añadió MeOH (20 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriar hasta la t. a. el producto se eliminó mediante una filtración (0,318 g, 55,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z: 557,0 $(M + H)^+$.

Ejemplo 20: a una solución enfriada en hielo de 20 C (0,1 g, 0,180 mmol) en THF / H_2O (15 ml) se añadió LiOH (0,023 g, 0,539 mmol). Después de 2 h la reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y salmuera (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). La purificación mediante una HPLC en fase inversa y una liofilización proporcionaron 14 mg (14 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 8,23 (1 H, s), 6,90 (1 H, s), 6,65 (2 H, d, *J* = 8,34 Hz), 6,32 - 6,43 (3 H, m), 6,28 (1 H, d, *J* = 8,34 Hz), 6,0 - 6,15 (2 H, m), 5,88 (1 H, d, *J* = 15,4 Hz), 5,76 - 5,84 (2 H, m), 4,48 (1 H, s), 2,94 - 3,06 (1 H, m), 2,52 (1 H, s. a.), 1,54 - 1,68 (2 H, m), 1,03 (3 H, s) ppm. EM (IEN) m/z: 543,0 $(M + H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,36 min.

Ejemplo 24 (solo referencia):

sal bis del TFA de (E)-2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-N-(1H-indazol-6-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridin-1-carboxamida.



24 A: 2-bencil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridina: se suspendió parcialmente 2-bencil-5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridina (120 mg, 0,464 mmol) en 1-metilpiperazina (500 µl, 0,464 mmol) y la mezcla se calentó a 160 ºC durante 40 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se lavó con H_2O (5 ml). La porción orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice para proporcionar 24 A (139 mg, 93 %). EM (IEN) m/z: 323 $(M + H)^+$.

24 B: 5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridina: a una solución de DIEA (89 µl, 0,508 mmol) en DCM (677 µl) se añadió 24 A. La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se añadió gota a gota cloroformiato de 1-cloroetilo (23,78 µl, 0,220 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h y después se calentó hasta la ta y se agitó durante 18 h. El disolvente se eliminó a vacío y el bruto se disolvió de nuevo en EtOH (1 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h. Se concentró a vacío y se añadió DCM (5 ml) y HCl 1 N (10 ml). La capa acuosa se eliminó y se ajustó a pH 12 mediante la adición de NaOH 10 N. Se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el 24 B (19 mg, 66 %). EM (IEN) m/z: 233 $(M + H)^+$.

24 C: 5-(4-metilpiperzin-1-il)-3,4-dihidro-2,6-naftiridina: 24 C se preparó a partir de 24 B según se ha descrito en el Ejemplo 20 B. EM (IEN) m/z: 231 $(M + H)^+$.

El Ejemplo 24 se preparó a partir de 24 C, el intermedio 3 A y el intermedio 8 siguiendo el procedimiento usado para la preparación del Ejemplo 20. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ 9,55 (1 H, s), 8,20 (1 H, d, *J* = 5,50 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,80 (1 H, t, *J* = 8,12 Hz), 7,70 (1 H, d, *J* = 8,80 Hz), 7,49 (1 H, dd, *J* = 8,67, 1,24 Hz), 7,26 (1 H, d, *J* = 5,23 Hz), 7,10 - 7,17 (2 H, m), 6,95 - 7,02 (1 H, m), 5,84 (1 H, s), 4,08 (1 H, ddd, *J* = 12,52, 6,88, 4,54 Hz), 3,66 - 3,77 (3 H, m), 3,56 - 3,65 (2 H, m), 3,33 - 3,46 (3 H, m), 3,10 - 3,29 (4 H, m), 2,99 (3 H, s), 2,88 - 2,96 (1 H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 642 $(M + H)^+$. HPLC analítica: TR = 4,73 min.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 3 se prepararon mediante la reacción de Ugi como se describe en el 24, usando el Intermedio 2, Intermedio 3A, los correspondientes intermedios de imina, preparados de una manera similar como

el Intermedio 4, a partir de isoquinolinas y 4-isocianobenzoato de metilo disponibles en el mercado, Intermedio 6, Intermedio 11, isocianobenceno o 1-fluoro-4-isocianobenceno. Se hidrolizaron ésteres metílicos como en el Ejemplo 20 o se retiraron ésteres t-butílicos con TFA en DCM como se ha descrito previamente.

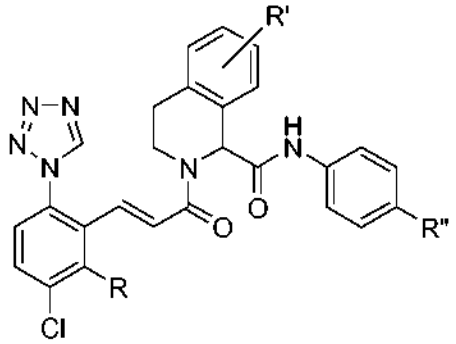
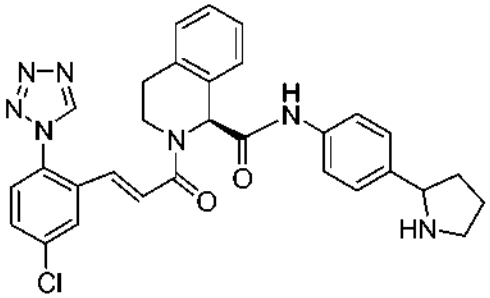


Tabla 2

Ejemplo n.º	R	R'	R"	M+H	TR
30	H	7-F	CO_2Me	561,0	7,04*
31	H	7-F	COOH	547,0	6,55*
32	H	7-Me	CO_2Me	557,0	9,57
33	H	7-Me	COOH	543,0	8,53
34	H	7-CO_2Me	COOH	587,2	7,92
35	H	6-CO_2Me	COOH	587,2	7,56
36	H	7-CN	COOH	553,8	8,42
37	H	8-CO_2Me	COOH	586,9	9,03
38	H	H	F	503,0	9,82
39	H	6-CONHPh	COOH	587,2	7,87
* método B					

Ejemplo 40:

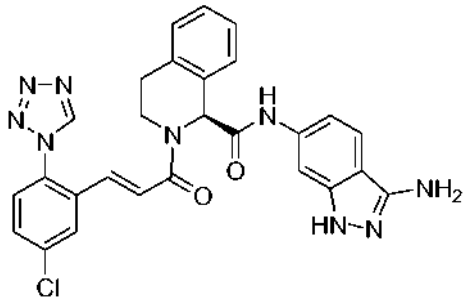
sal TFA de la (1S)-2-((E)-3-(5-Cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-N-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida.



El Ejemplo 40 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 20 partiendo de 2-(4-aminofenil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,49 - 9,57 (1H, m), 8,17 (1H, d, *J* = 2,27 Hz), 7,46 - 7,70 (5 H, m), 7,37 - 7,44 (2 H, m), 7,36 (1H, d, *J* = 12,88 Hz), 7,22 - 7,30 (3 H, m), 7,16 (1H, d, J = 15,41 Hz), 5,80 (1 H, s), 4,52 - 4,62 (1H, m), 4,29 (1H, ddd, J = 12,19, 5,37, 5,18 Hz), 3,82 (1H, ddd, *J* = 12,38, 8,84, 4,04 Hz), 3,39 - 3,50 (2 H, m), 3,23 - 3,31 (1H, m), 2,94 (1H, ddd, *J* = 15,85, 4,86, 4,55 Hz), 2,36 - 2,46 (1H, m), 2,11 - 2,34 (3 H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 554,1 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,72 min.

Ejemplo 41:

sal TFA de la (S,E)-N-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida.

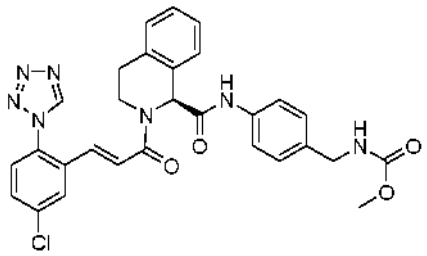


41A: 4-Amino-2-fluorobenzonitrilo: 2-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (0,125 g, 0,751 mmol) se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) en presencia de Pd al 10 %/C (40 mg) en EtOH/EtOAc (15 ml) durante 1 h. Se filtró a través de Celite® y se concentró hasta un sólido de color naranja que se llevó a la siguiente etapa. EM (IEN) m/z: 137 $(M+H)^+$.
41B: 1-(4-ciano-3-fluorofenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo: Se combinó 41A con ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (0,3 g, 0,751 mmol) en DCM (5 ml) y se enfrió en un baño de hielo/acetona. Se añadieron piridina (0,304 ml, 3,76 mmol) y $POCl_3$ (0,070 ml, 0,751 mmol). Después de 45 min, la reacción se repartió con HCl diluido (20 ml) y EtOAc (70 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el producto deseado en forma de una espuma de color blanco (0,38 g, 98%). EM (IEN) m/z: 518,1 $(M+H)^+$.
41C: (S)-N-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida: A 41B (0,13 g, 0,251 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (0,063 ml, 2,009 mmol) y la reacción se calentó a 160 ºC durante 35 min en microondas. Los disolventes se retiraron y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa. EM (IEN) m/z: 308,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41: Al 41C en bruto (0,077 g, 0,251 mmol) y al Intermedio 1 (0,087 g, 0,251 mmol) se les añadieron DMF (1 ml) y DIEA (0,131 ml, 0,752 mmol). No se detectó el producto deseado. Se añadieron el Intermedio 2 (0,063 g, 0,251 mmol) y T3P al 50 % en EtOAc (0,071 ml, 0,251 mmol). La reacción se repartió con H_2O (10 ml) y EtOAc (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). Se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó para proporcionar 24 mg (14 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 9,53 (1H, s), 8,19 (1H, d, *J* = 2,27 Hz), 7,94 (1H, s), 7,84 (1H, d, *J* = 9,09 Hz), 7,67 (1H, d, *J* = 2,27 Hz), 7,55 - 7,62 (1H, m), 7,52 (1H, d, *J* = 5,56 Hz), 7,38 (1H, d, J = 15,41 Hz), 7,25 - 7,33 (3 H, m), 7,12 - 7,24 (2 H, m), 5,82 (1H, s), 4,33 (1H, ddd, J = 12,13, 5,31, 5,05 Hz), 3,73 - 3,89 (1H, m), 3,32 - 3,41 (1H, m), 2,97 (1H, dt, J = 15,60, 4,58 Hz) ppm. EM (IEN) m/z: 540,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 5,81 min.

Ejemplo 42:

4-(2-(3-(5-cloro-2-(177-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)bencilcarbamato de (S,E)-metilo.



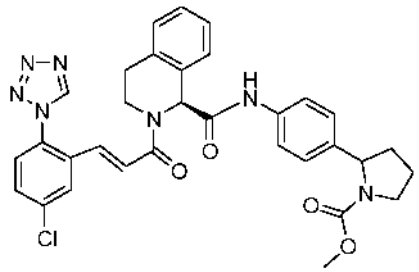
42A: 4-nitrobencilcarbamato de metilo: A (4-nitrofenil)metanamina, HCl (0,075 g, 0,398 mmol) en DCM (6 ml), enfriado a 0 ºC, se les añadieron piridina (1 ml) y cloroformiato de metilo (0,031 ml, 0,398 mmol). Después de 24 h, se inactivó con H_2O (20 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml), se lavó con salmuera (15 ml) y se secó ($MgSO_4$). Se recogieron 35 mg de 42A. EM (IEN) m/z: 211,0 $(M+H)^+$.
42B: 4-aminobencilcarbamato de metilo: Se hidrogenó 42A (35 mg, 0,16 mmol) a 0,34 MPa (50 psi) en presencia de Pd al 10 %/C (10 mg) en EtOH (10 ml). Se filtró a través de Celite® y se concentró para proporcionar 42B. EM (IEN) m/z: 181 $(M+H)^+$.
42C: sal TFA de 4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)bencilcarbamato de (S)-metilo: A 42B en EtOAc

(6 ml) se le añadieron ácido (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (0,09 g, 0,225 mmol), DIEA (0,104 ml, 0,596 mmol) y T3P al 50 % en EtOAc (0,112 ml, 0,398 mmol). Después de 24 h, a la reacción se le añadieron TBAF (0,398 ml, 0,398 mmol)/THF y DMF (I ml). Después de 30 min, la reacción se repartió con H_2O (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 48 mg de 42C en forma de un aceite de color transparente. EM (IEN) m/z: 340 $(M+H)^+$.

Ejemplo 42: A 42C (30 mg, 0,088 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron el Intermedio 1 (49 mg, 0,141 mmol) y DIEA (46,3 µl, 0,265 mmol). Después de 24 h, la reacción se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó para proporcionar 3,1 mg (6,1 %) de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,45 (1H, s), 9,87 (1H, s), 8,44 (1H, d, *J* = 2,02 Hz), 7,68 - 7,82 (2 H, m), 7,45 - 7,66 (4 H, m), 7,21 - 7,32 (2 H, m), 7,15 (1H, d, *J* = 8,34 Hz), 6,95 (1H, d, J = 15,41 Hz), 5,81 (1H, s), 4,26 - 4,38 (1H, m), 4,10 (2 H, d, J = 6,06 Hz), 3,87 - 3,98 (1H, m), 3,53 (3 H, s), 3,17 (1H, d, J = 18,95 Hz), 2,93 (1H, s a), 2,67 (1H, d, J = 1,77 Hz) ppm. EM (IEN) m/z: 572,0 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,22 min.

Ejemplo 43:

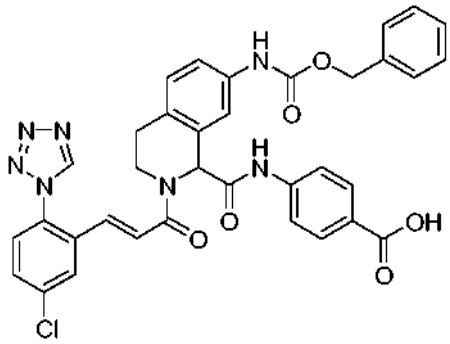
2-(4-((S)-2-((E)-3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de metilo.



Ejemplo 43: Al Ejemplo 40 (20 mg, 0,030 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadieron DIEA (5,21 µl, 0,030 mmol) y cloroformiato de metilo (2,319 µl, 0,030 mmol). Después de 24 h, la reacción se concentró y después se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó para proporcionar 7,1 mg (37%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 10,19 (1H, s a), 9,55 (1H, s), 8,21 (1H, d, *J* = 2,02 Hz), 7,67 - 7,72 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,59 Hz), 7,49 - 7,54 (1H, m), 7,43 - 7,49 (2 H, m), 7,37 (1H, d, J = 15,41 Hz), 7,25 - 7,33 (3 H, m), 7,20 (1H, d, J = 15,41 Hz), 7,12 (2 H, s a), 5,83 (1H, s), 4,26 - 4,36 (1H, m), 3,89 (1H, ddd, J = 12,38, 8,46, 4,17 Hz), 3,48 - 3,72 (5 H, m), 3,27 - 3,32 (1H, m), 2,92 - 3,00 (1H, m), 2,31 (1H, s a), 1,77 - 1,97 (3 H, m) ppm.
EM (IEN) m/z: 612,1 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,94 min.

Ejemplo 44:

ácido (E)-4-(7-(benciloxicarbonilamino)-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico.



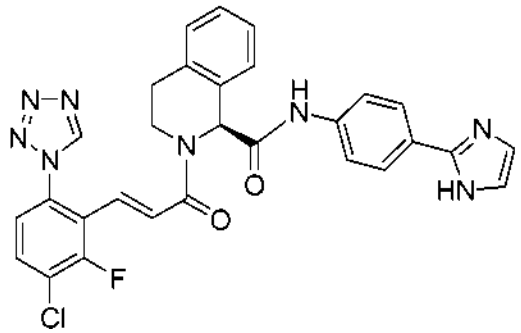
44A: 7-(benciloxicarbonilamino)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo: A 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina (0,5 g, 2,329 mmol) en DCM (50 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml) en un embudo de decantación, se le añadió cloroformiato de bencilo (0,333 ml, 2,329 mmol). Después de 10 min, las capas se separaron, se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$). La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 0,619 g (62 %) de 44A. EM (IEN) m/z: 383,0 $(M+H)^+$.
44B: 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamato de bencilo: A 44A (0,61 g, 2,19 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió TFA (10 ml) y después de 4 h, la reacción se concentró. La reacción se repartió con $NaHCO_3$ (15 ml) y

EtOAc (60 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). Se recogieron 0,61 g (93 %) de 44B en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z: 283,0 $(M+H)^+$.
44C: 44C se preparó a partir de 44B de una manera similar como el Ejemplo 15. EM (IEN) m/z: 692,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 44: A 44C (54 mg, 0,078 mmol) en THF (2 ml)/H_2O (2 ml), enfriado a 0 ºC, se le añadió hidrato de LiOH (13,10 mg, 0,312 mmol). Después de 3 h, la reacción se repartió con HCl 1 N (5 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). Después, el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ □9,54 (1H, s), 8,20 (1H, d, *J* = 2,02 Hz), 7,96 (2 H, d, *J* = 8,59 Hz), 7,76 (1H, s a), 7,63 - 7,71 (4 H, m), 7,58 (1H, d, *J* = 8,59 Hz), 7,28 - 7,42 (8 H, m), 7,16 - 7,22 (2 H, m), 5,83 (1H, s), 5,16 - 5,20 (2 H, m), 4,21 - 4,31 (1H, m), 3,90 (1H, ddd, *J* = 12,19, 8,27, 4,29 Hz), 3,18 - 3,25 (1H, m), 2,90 - 2,96 (1H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 678,1 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,64 min.

Ejemplo 45:

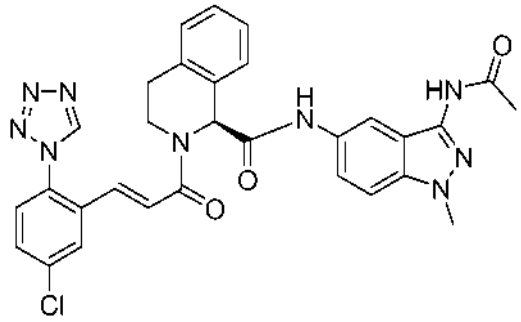
sal TFA de (S,E)-N-(4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil)-2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida.



El ejemplo 45 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 42 usando 4-(1*H*-imidazol-2-il)anilina disponible en el mercado y el Intermedio 3A. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,56 (1H, s), 7,84 - 7,91 (5 H, m), 7,81 (1H, t, *J* = 8,2 Hz), 7,61 (2 H, s), 7,48 - 7,57 (2 H, m), 1,*26* - 7,35 (3 H, m), 7,13 (2 H, s), 5,83 (1H, s), 4,11 - 4,27 (1H, m), 3,62 - 3,75 (1H, m), 2,96 (1H, ddd, J = 15,5, 4,5, 4,4 Hz) ppm. EM (IEN) m/z: 569,0 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 5,72 min.

Ejemplo 46:

(S,E)-N-(3-acetamido-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida.

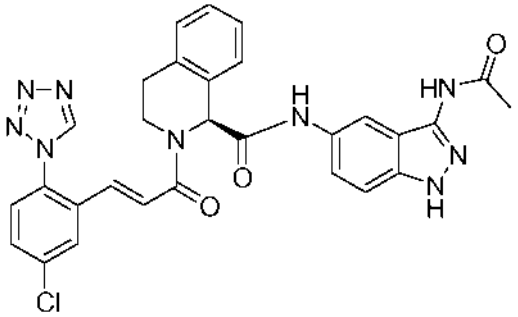


46A: 1-metil-5-nitro-1*H*-indazol-3-amina. A 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (1,9 g, 11,44 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió metilhidrazina (0,527 g, 11,44 mmol). La reacción se calentó a 70 ºC durante 1 h. Se enfrió a ta y se retiró por filtración un sólido de color naranja-amarillo que se lavó con EtOH y se secó para proporcionar 1,89 g (86%) de 46A. EM (IEN) m/z: 193,0 $(M+H)^+$.
46B: N-(1-metil-5-nitro-1*H*-indazol-3-il)acetamida: A 46A (0,19 g, 0,989 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,070 ml, 0,989 mmol) . Después de 24 h, la reacción se concentró y se repartió con HCl diluido (10 ml) y EtOAc (20 ml). El producto fue difícil de disolver. El sólido de color amarillo se filtró y se extrajo el filtrado. Todas las fracciones del producto se combinaron y se purificaron por cromatografía de fase normal para proporcionar 190 mg del producto deseado en forma de una espuma de color amarillo brillante. EM (IEN) m/z: 235,0 $(M+H)^+$.
46C: N-(5-amino-1-metil-1*H*-indazol-3-il)acetamida: 46B se hidrogenó a 0,38 MPa (55 psi) en EtOH (30 ml) con Pd al 10 %/C (40 mg). Después de 3 h, la reacción se filtró a través de Celite® y se recogieron 0,15 g (74 %) de 46C en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 205 $(M+H)^+$.

Ejemplo 46: El Ejemplo 46 se preparó a partir de 46C de una manera similar como el Ejemplo 20 usando el Intermedio 1. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ □9,52 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,90 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,49 - 7,58 (2 H, m), 7,38 - 7,45 (1H, m), 7,30 - 7,37 (2 H, m), 7,22 - 7,30 (3 H, m), 7,12 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,84 (1H, s), 4,25 - 4,35 (1H, m), 3,92 (3 H, s), 3,81 - 3,88 (1H, m), 3,23 - 3,30 (1H, m), 2,90 - 3,00 (1H, m), 2,17 (3 H, s) ppm. EM (IEN) m/z: 595,9 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,31 min.

Ejemplo 47:

(S,E)-N-(3-acctamido-1*H*-indazol-5-il)-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida.

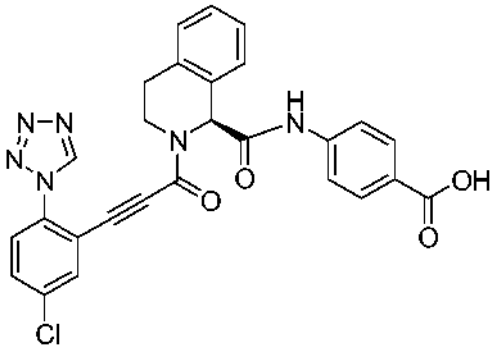


47A: 3-amino-5-nitro-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo: A 2-fluoro-5- nitrobenzonitrilo (1 g, 6,02 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió hidrazina (1,512 ml, 48,2 mmol). La reacción se volvió exotérmica y se solidificó. Se diluyó con EtOH (40 ml) y se calentó a reflujo durante 4 h. EM (IEN) m/z: 179 $(M+H)^+$. La reacción se concentró y el producto en bruto se disolvió en THF (20 ml), se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,398 ml, 6,02 mmol), DIEA (1,051 ml, 6,02 mmol) y unos pocos cristales de DMAP. Después de 24 h, la reacción se concentró y se repartió con NH_4Cl acuoso saturado (15 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). Se purificó por cromatografía de fase normal y HPLC de fase inversa y se recogieron 47A como 0,266 g de un sólido de color amarillo brillante. EM (IEN) m/z: 279 (M+H)+

El ejemplo 47 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 46 usando 47A. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ: 10,20 (1H, s a), 9,52 (1H, s), 8,19 (1H, d, *J* = 2,3 Hz), 7,91 (1H, s a), 7,66 (1H, dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz), 7,53 - 7,62 (2 H, m), 7,32 - 7,47 (3 H, m), 7,27 (2 H, d, *J* = 3,3 Hz), 7,13 - 7,25 (1H, d, *J*= 15,4 Hz), 5,86 (1H, s), 4,25 - 4,35 (1H, m), 3,88 (1H, td, J = 8,3, 4,2 Hz), 2,90 - 3,02 (1H, m), 2,70 - 2,81 (1H, m), 2,19 (3 H, s a) ppm. EM (IEN) m/z: 581,9$(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,89 min.

Ejemplo 48:

ácido (S)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(177-tetrazol-1-il)fenil)propioloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico.



48A: 3-(tributilestannil)propiolato de metilo: Se combinaron propiolato de metilo (5,89 g, 70,1 mmol) y tributil(metoxi)estannano (13,45 ml, 46,7 mmol) en tolueno y se calentó a 100 ºC durante 72 h. Se enfrió, se concentró y se usó como tal en la siguiente etapa.
48B: 3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)propiolato de metilo: A 48A en bruto (8 g, 21,44 mmol) se le añadió tolueno (40 ml) y la solución se desgasificó con nitrógeno. Se añadieron 1-(4-cloro-2-yodofenil)-1*H*-tetrazol (6 g, 19,58 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,113 g, 0,098 mmol) y la reacción se calentó a 90 ºC durante 24 h. La reacción se filtró a través de papel y el filtrado se repartió con TLO (30 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con KF acuoso al 10 % (25 ml) y el sólido insoluble se retiró por filtración. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se

secaron ($MgSO_4$). La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 3,9 g (76%) de 48B en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z: 263,2 (M+H)+

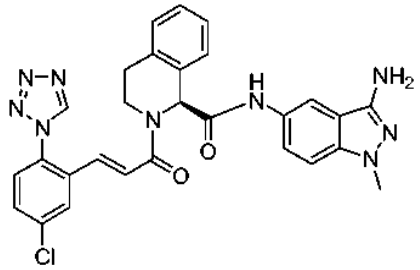
48C: ácido 3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)propiólico: A 48B (I g, 3,81 mmol) en THF (15 ml) y H_2O (10 ml), enfriado en un baño de hielo, se le añadió LiOH (0,274 g, 11,42 mmol). Después de 1 h a 0 ºC, la reacción se acidificó con HCl 1 N, los disolventes se redujeron y se retiró por filtración un sólido de color castaño. El sólido se suspendió en EtOAc y se filtró para proporcionar 0,8 g de 48C. EM (IEN) m/z: 249,1 $(M+H)^+$.

48D: 4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)propioloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoato de (S)-*terc*-butilo: Se combinó 48C (0,055 g, 0,221 mmol), 3B (0,078 g, 0,221 mmol), BOP (0,098 g, 0,221 mmol) y DIEA (0,039 ml, 0,221 mmol) en DMF (I ml). Después de 24 h, la reacción se repartió con H_2O (10 ml) y salmuera (10 ml) y EtOAc (60 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó ($MgSO_4$). EM (IEN) m/z: 582,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 48: Se desprotegió 48D con TFA al 30 % en DCM (20 ml) durante 1,5 h, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 48 mg (39,1%) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,76 (1H, s), 7,92 - 8,05 (3 H, m), 7,74 - 7,86 (2 H, m), 7,61 - 7,72 (2 H, m), 7,46 - 7,54 (1H, m), 7,16 - 7,38 (3 H, m), 5,78 (1H, s), 4,13 (1H, ddd, *J* = 12,1, 7,1, 4,5 Hz), 3,69 (1H, ddd, J = 12,6, 8,1, 4,3 Hz), 3,22 (1H, ddd, J = 15,7, 8,1, 4,3 Hz), 2,84 - 2,96 (1H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 526,9 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,08 min.

Ejemplo 49:

sal TFA de (S,E)-N-(3-amino-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida.

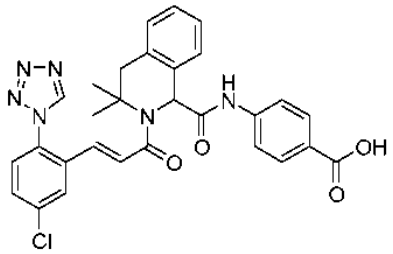


49A: 1-Metil-1*H*-indazol-3,5-diamina: A 46A (0,28 g, 1,457 mmol) en acetona (20 ml), H_2O (15 ml) se le añadió cinc (0,476 g, 7,29 mmol), enfriado a 0 ºC, y se le añadió cloruro de amonio (0,779 g, 14,57 mmol). Después de 24 h, los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido gomoso de color oscuro. EM (IEN) m/z: 163$(M+H)^+$.

El ejemplo 49 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 20 usando 49A. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,52 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,01 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,52 - 7,60 (2 H, m), 7,43 - 7,49 (1H, m), 7,34 - 7,40 (2 H, m), 7,28 (3 H, d, J = 2,5 Hz), 7,15 - 7,24 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,84 (1H, s), 4,25 - 4,39 (1H, m), 3,86 - 3,92 (1H, m), 3,82 (3 H, s), 3,26 - 3,28 (1H, m), 2,94 - 3,04 (1H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 554 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 6,83 min.

Ejemplo 50:

ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(177-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico.

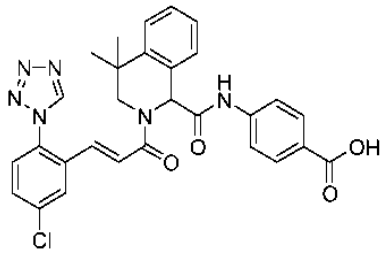


El ejemplo 50 se preparó mediante reacción de Ugi como en el Ejemplo 20 partiendo de 3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina disponible en el mercado y el Intermedio 6 seguido de desprotección de TFA. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (1H, s), 9,76 (1H, s), 8,09 (1H, s a), 7,81 (2 H, d, *J* = 8,6 Hz), 7,53 - 7,73 (5 H, m), 7,20 - 7,28 (2 H, m), 7,14-7,19(1 H, m), 7,10 (1 H, d, *J* = 15,4 Hz), 6,83 (1H, d, *J* = 15,2 Hz), 5,80 (1H, s a), 3,47 (1H, d, *J* =

14,6 Hz.), 2,47 - 2,64 (2 H, c, J = 14,9 Hz), 1,71 (3 H, s), 1,13 (3 H, s a) ppm. EM (IEN) m/z: 556,8 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,49 min.

Ejemplo 51:

ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(177-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico.



51 A: 2-Metil-2-fenilpropanonitrilo: A una mezcla de fenilacetonitrilo (5 g, 0,047 moles) y yoduro de metilo (9,34 ml, 0,149 moles) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota a 0 ºC una suspensión fría de NaH (60 % en aceite mineral, 2,05 g, 0,085 moles) en 20 ml de THF durante un periodo de 30 min. La reacción se agitó durante 30 min a 0 ºC y se llevó gradualmente a ta y después se continuó agitando durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC, después se vertió en 100 g de hielo picado, la capa acuosa se extrajo con MTBE (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 5 g de 51A en forma de un aceite de color pardo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (2 H, d, J = 4,36 Hz), 7,39 (2 H, c, J = 5,0 Hz), 7,31 (1H, t, J = 3,63 Hz), 1,73 (6 H, s) ppm.

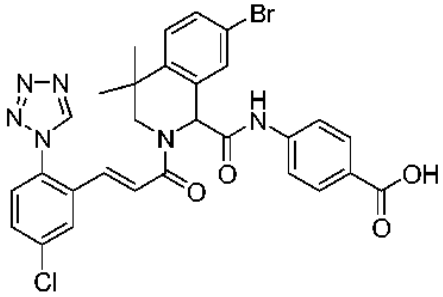
51B: 2-Metil-2-fenilpropan-1-amina: A una suspensión enfriada a 0 ºC de hidruro de litio y aluminio (2,61 g, 0,068 moles) en 26 ml de THF se le añadió 51A (5 g, 0,034 moles) en 60 ml de THF gota a gota. Gradualmente, la temperatura de reacción se llevó a ta y se agitó durante 3 h. Después de enfriarse la reacción a 0 ºC, se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de sulfato sódico y después se filtró sobre Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 4 g de 51B en forma de un sólido de color blanco. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 149,2 $(M+H)^+$.

51C: 4, 4-Dimetil-3,4-dihidroisoquinolina: Una mezcla de 51B (500 mg, 3,35 mmol) y 5 ml de ácido fórmico al 98 % se calentó lentamente a 180 ºC y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h y durante este tiempo se dejó destilar el exceso de ácido fórmico. Después, se añadieron 3,5 g de ácido polifosfórico y 750 mg de P_2O_5. La reacción se calentó a 180 ºC durante 2 h. La reacción se diluyó con H_2O fría y se extrajo con DCM. La capa acuosa se basificó con una solución al 40 % de NaOH y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 250 mg de 51C en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z: 160,2 $(M+H)^+$. EM (IEN) m/z: 160,2 $(M+H)^+$.

El ejemplo 51 se preparó mediante la reacción de Ugi como en el Ejemplo 50 partiendo de 51C y los Intermedios 2 y 6 seguido de la desprotección de TFA para proporcionar 10 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (1H, s), 9,89 (1H, s), 8,46 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,90 (2 H, d, *J* = 8,68 Hz), 7,75 (4 H, m, J = 6,8 Hz), 7,58 (1H, d, *J*= 15,2 Hz), 7,50 (1H, t, J = 9,24 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,34 Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,48 Hz), 7,04(1 H, d, *J*= 15 Hz), 5,94(1 H, s), 4,17 (1H, d, *J*= 13,8 Hz), 3,96 (1H, d, *J* = 13,0 Hz), 1,47 (3 H, s), 1,21 (1H, s) ppm. EM (IEN) m/z: 556,9 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR= 17,41 min.

Ejemplo 52:

ácido (E)-4-(7-bromo-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico.

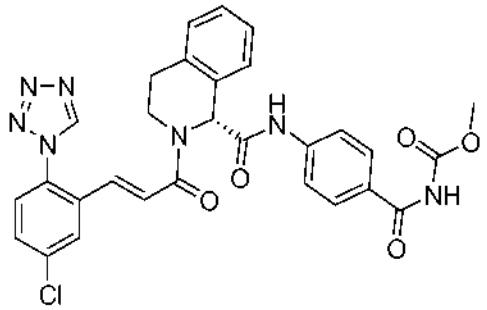


52A: 2-(4-Bromofenil)-2-metilpropanonitrilo: Se añadió yoduro de metilo a una solución de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (1,5 g, 2,5 m mol) en THF seco (20 ml) a 0 ºC, se agitó durante 10 min y después se añadió a una solución de NaH (1,2 g, 5,1 mmol) en THF seco (80 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se llevó lentamente a ta y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo con EtOAc (2 x), los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 concentrado para dar 5 g de 52A en forma de un líquido de color pardo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ□ 7,53 (2 H, d, *J* = 1,2 Hz), 7,36 (2 H, d, *J* = 1,2 Hz), 1,72 (6 H, s) ppm.
52B: 2-(4-Bromofenil)-2-metilpropan-1-amina: A una solución de 52A (1 g, 4,4 mmol) en tolueno (45 ml), se le añadió gota a gota Red-Al (7,2 g, 3,5 mmol) en tolueno (5 ml) a 0 ºC y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se filtró a través de Celite®. El filtrado se extrajo con DCM, los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 0,75 g de 52B en forma de un líquido de color rosa. EM (IEN) m/z: 230 $(M+H)^+$.
52C: N-(2-(4-Bromofenil)-2-metilpropil)formamida: Se calentó lentamente 52B (0,5 g, 2,1 mmol) en ácido fórmico al 98 % (5 ml) a 180 ºC durante 1 h y durante este tiempo se dejó destilar el exceso de ácido fórmico para proporcionar 0,2 g de líquido incoloro. El 52C en bruto se llevó a la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (1H, s), 7,86 (2 H, d, *J* = 6,8 Hz), 7,26 (2 H, d, *J* = 4,8 Hz), 5,14 (1H, s), 3,53 (2 H, d, J = 6,0 Hz), 1,35 (6 H, s). EM (IEN) m/z: 256 $(M+H)^+$.
52D: 7-Bromo-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina: Al 52C (0,1 g, 0,7 mmol) se le añadió P_2O_5 y la reacción se calentó a reflujo durante 2 h a 180 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O enfriada con hielo, se hizo básica con $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar 70 mg de 52D en forma de un líquido de color pardo. EM (IEN) m/z: 240 $(M+H)^+$.

El ejemplo 52 se preparó mediante una reacción de Ugi como en el Ejemplo 50 partiendo de 52D y los Intermedios 2 y 6 seguido de TFA desprotección para proporcionar 10 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CDCU) δ 10,89 (1H, s), 9,88 (1H, s), 8,45 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,92 (2 H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,80 (4 H, m), 7,66 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,48 (2 H, s), 7,08 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,95 (1H, s), 4,20 (1H, d, *J* = 13,6 Hz), 3,94 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,45 (3 H, s), 1,20 (3 H, s) ppm. EM (IEN) m/z: 636 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 11,13 min.

Ejemplo 53:

4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoilcarbamato de (R,E)-metilo.

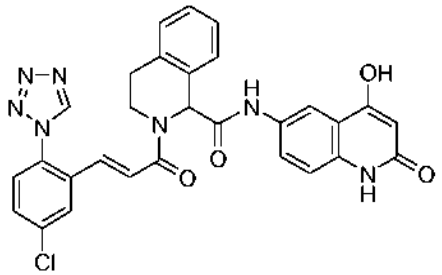


53A: 4-nitrobenzoilcarbamato de metilo: (Siguiendo el procedimiento de Sestanj, K, et. al., US4843062). Se disolvió cloruro de 4-nitrobenzoílo (2,5 g, 13,4 mmol) en CCU (100 ml) y se añadió a una suspensión de cianato de plata (2,0 g, 13,4 mmol) en CCU (100 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se concentró y después se calentó a 90 ºC en tolueno (50 ml) y MeOH (20 ml) durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar 0,29 g (9,6%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 224,9 $(M+H)^+$.
53B: 4-aminobenzoilcarbamato de metilo: Se hidrogenó 53A a 0,38 MPa (55 psi) en EtOH (25 ml) en presencia de Pd al 10 %/C (30 mg). La filtración y la concentración proporcionó 0,25 g (9,6%) de un sólido de color blanco como el producto deseado. EM (IEN) m/z: 195,0 $(M+H)^+$.
53C: 4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoilcarbamato de (R)-metilo: Al ácido (R)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (144 mg, 0,360 mmol) y 53B (70 mg, 0,360 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron BOP (0,159 g, 0,360 mmol) y DIEA (94 µl, 0,541 mmol). Después de 24 h, la reacción se detuvo con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron ($MgSO_4$). EM (IEN) m/z: 575,9 $(M+H)^+$. El producto en bruto se desprotegió con 1,5 ml de piperidina al 20 % en DMF. Después de 40 min, la reacción se acidificó, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 49 mg (38 %) de 53C. EM (IEN) m/z: 353,9 $(M+H)^+$.

El ejemplo 53 se preparó a partir de 53C y el Intermedio 1 de una manera similar al Ejemplo 1. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,51 - 9,59 (1H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,85 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 - 7,75 (3 H, m), 7,49 - 7,62 (2 H, m), 7,30 - 7,41 (1H, d, *J*= 15,4 Hz)), 7,27 - 7,32 (3 H, m), 7,21 (1H, d, *J*= 15,4 Hz), 5,84 (1H, s), 4,27 - 4,38 (1H, m), 3,84 - 3,92 (1H, m), 3,82 (3 H, s), 3,36 (1H, m), 2,98 (1H, ddd, J = 16,2, 5,2, 5,1 Hz) ppm. EM (IEN) m/z: 585,9 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 8,38 min.

Ejemplo 54:

(E)-2-(3-(5-Cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-N-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida.

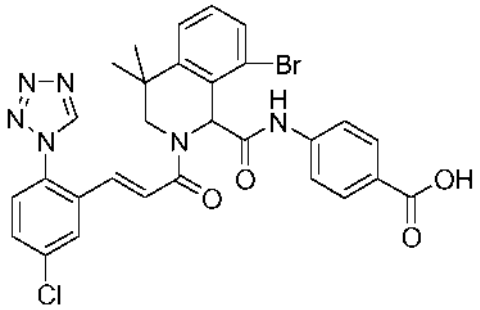


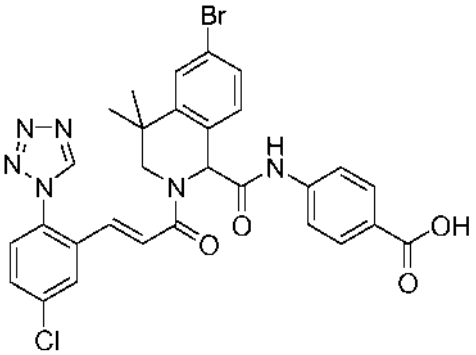
54A: 3-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)fenilamino)-3-oxopropanoato de *terc*-butilo: A 4-aminofenilcarbamato de *terc*-butilo (2,60 g, 12,49 mmol) y ácido 3-*terc*-butoxi-3-oxopropanoico (2 g, 12,49 mmol) en EtOAc (100 ml), enfriado a 0 ºC, se les añadieron TEA (5,22 ml, 37,5 mmol) y una solución al 50 % de T3P en DMF (6,00 ml, 21,23 mmol). Después de 24 h, la reacción se repartió con HCl diluido (15 ml) y EtOAc (75 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml) y se secó ($MgSO_4$). Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3,3 g (75 %). EM (IEN) m/z: 351 $(M+H)^+$.
54B: 6-Amino-4-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona: A 54A (1 g, 2,85 mmol) se le añadió PPA (6 ml, 2,85 mmol) y la mezcla se calentó a 140 ºC durante 4 h. Después de 48 h a ta, la reacción se detuvo con H_2O enfriada con hielo y se filtró para proporcionar 0,68 g de un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z: 177 $(M+H)^+$.

El ejemplo 54 se preparó a partir de 54B de una manera similar como el Ejemplo 53, y el producto se determinó que era racémico. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD) δ 9,54 (1H, s), 8,20 (2 H, s), 7,76 (1H, dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,52 - 7,61 (2 H, m), 7,25 - 7,41 (6 H, m), 7,17 - 7,26 (1H, d, J = 15,7 Hz), 6,01 (1H, s), 5,86 (1H, s), 4,30 - 4,39 (1 H, m), 3,88 (1H, ddd, J = 12,4, 8,7, 4,2 Hz), 3,13 - 3,21 (1 H, m), 2,96 - 3,04 (1H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 567,9 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 7,30 min.

Ejemplos 55 y 56:

ácido (E)-4-(8-bromo-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico y ácido (E)-4-(6-bromo-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico.





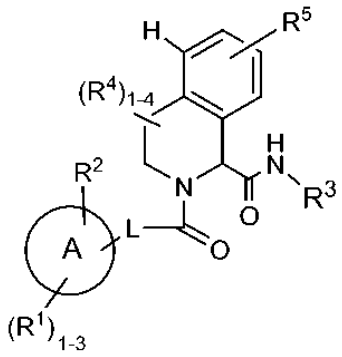
55A: 8-Bromo-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina y 56A: 6-bromo-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina: Se sintetizaron 55A y 56A como en el Ejemplo 52. Se calentó N-(2-(3-bromofenil)-2-metilpropil)formamida (0,22 g, 0,8 mmol) a reflujo en P_2O_5 (7 ml) durante 2 h a 180 ºC. La reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna usando alúmina básica para proporcionar 40 mg de cada regioisómero 55A y 56A. EM (IEN) m/z: 240 $(M+H)^+$.

Los ejemplos 55 y 56 se prepararon mediante una reacción de Ugi como en el ejemplo 52 partiendo de una mezcla de 55A y 56A y los Intermedios 2 y 6 seguido de separación de regioisómeros y por desprotección de TFA para proporcionar 0,010 g de Ejemplo 55 en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,76 (1H, s), 10,4 (1H, s), 9,88 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,88 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,37-7,80 (3 H, m), 7,49-7,62 (3 H , m), 7,28 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,95-7,21 (2 H, m), 6,40-6,50 (1H, s), 4,39 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,53 (1H, d, J = 14 Hz), 1,40 (3 H, s), 1,15 (3 H, s) ppm. EM (IEN) m/z: 635 $(M+H)^+$. HPLC analítica: TR = 10,97 min.

Ejemplo 56 se sintetizó as en el Ejemplo 55 para proporcionar 10 mg de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93 (1H, s), 9,87 (1H, s), 8,44 (1H, d, *J* = 12 Hz), 7,67-7,79 (5 H, m), 7,57 (1H, d, *J* = 15,6 Hz), 7,41-7,47 (2 H , m), 7,05 (1H, d, *J* = 15,2 Hz), 5,91-6,54(1 H, s) 4,17 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,93 (1H, d, J = 14,0 Hz), 1,46 (3 H, s), 1,21 (3 H, s) ppm. EM (IEN) m/z: 635 (M+H) . HPLC analítica: TR = 19,42 min.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula (IX):

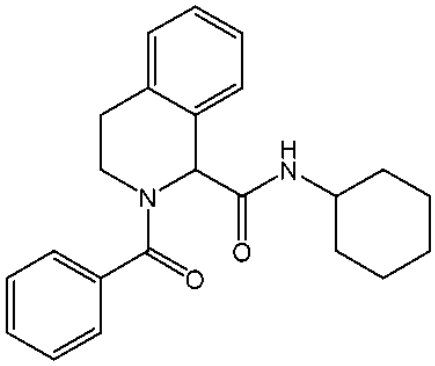


(IX)

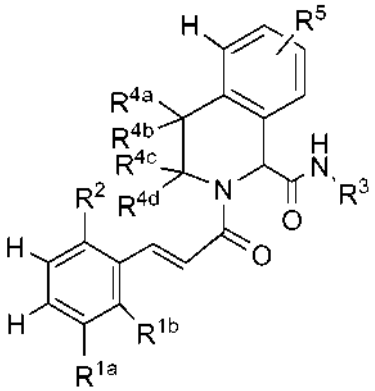
o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

el anillo A es carbociclo C_{3-10};
L se selecciona entre el grupo que consiste en: un enlace, $-CHR^{10}CHR^{10}-$, $-CR^{10}=CR^{10}-$ y -C≡C-;
R^1, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2}, -O(alquilo C_{1-4}), CN, $-CH_2NH_2$ y $-C(=NH)NH_2$;
R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, CN, OH, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, CO(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, CO_2H y un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$, en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-2 R^{2a};
R^{2a}, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4}, CO_2H, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2O$ alquilo C_{1-4} y $-CH_2NH_2$;
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: carbociclo C_{3-10} sustituido con 1-3 R^{3a} y heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR^7, O y $S(O)_p$; en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-3 R^{3a};
R^{3a}, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4}, -OH, alcoxi C_{1-4}, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CO_2$-alquilen C_{1-4}-O-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CO_2$-alquilen C_{1-4}-O-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-6}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), -CONHCO_2alquilo C_{1-4}, -CONH-alquilen C_{1-4}-NHCO(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-$CONH_2$, -NHCO alquilo C_{1-4}, -NHCO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, $-CONHR^c$ y $-CO_2R^c$;
R^4, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo y alquilo C_{1-4};
R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^b, alquenilo C_{2-4} sustituido con 0-2 R^b, -OH, -CN, $-NH_2$, -N(alquilo C_{1-4})$_2$, -OCO(alquilo C_{1-4}), -O-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -O-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-CONR^9$(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CONR^9$-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), $-CONR^9$-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-CONR^9$-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), $-NR^9$COalquilo C_{1-4}, $-NR^9CO_2$alquilo C_{1-4}, $-NR^9$CONH(alquilo C_{1-4}), $-NR^9CONR^9$-alquilen C_{1-4}-CO_2alquilo C_{1-4}, $-NR^9$-alquilen C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})$_2$, $-NR^9SO_2$(alquilo C_{1-4}), -S(alquilo C_{1-4}), $-SO_2$(alquilo C_{1-4}), $-SO_2NH_2$, R^8, alquenilen C_{2-4}-R^8, $-OR^8$, $-COR^8$, alquenilen C_{2-4}-COR^8, $-CONR^9R^8$, $-NR^9COR^8$, $-NR^9CO_2R^8$ y $-NR^9CONR^9R^8$;
R^7, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4}, COalquilo C_{1-4}, CO_2(alquilo C_{1-4}), CO_2Bn, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2alquilo C_{1-4}, fenilo, bencilo y $-CO_2$-alquilen C_{1-4}-arilo;
R^8, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en:
$-(CH_2)_n$-carbociclo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NR^a, O y $S(O)_p$; en donde dichos carbociclo o heterociclo están sustituidos con 0-3 R^b;
R^9, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-4};
R^{10}, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, OH y alquilo C_{1-4};
R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nOH$, CO(alquilo C_{1-4}), $COCF_3$, CO_2(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), alquilen C_{1-4}-CO_2(alquilo C_{1-4}), R^c, CO_2R^c y $CONHR^c$;
R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, OCF_3, NH_2, NO_2, N(alquilo C_{1-4})$_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO_2(alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4}-N(alquilo C_{1-4})$_2$, -CONH-alquilen C_{1-4}-N^+(alquil C_{1-4})$_2$-alquilen C_{1-4}-O-P(O)$(OH)_2$, -NHCO_2(alquilo C_{1-4}), $-R^c$, COR^c, CO_2R^c y $CONHR^c$;
R^c se selecciona, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-fenilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$; en donde cada resto de anillo

está sustituido con 0-2 R^d;
R^d se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, halo, -OH, alquilo C_{1-4}, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}) , N(alquilo C_{1-4})$_2$, alcoxi C_{1-4} y -NHCO(alquilo C_{1-4}) y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y $S(O)_p$;
n, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4; y
p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2;
con la condición de que el compuesto no sea



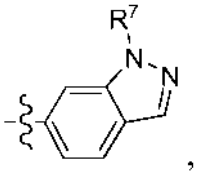
2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (X):



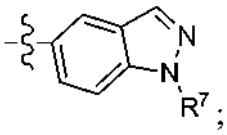
(X)

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

R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2} y metoxi;
R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y halo;
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CN, OH, alcoxi C_{1-4}, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-OCHF_2$, -CO(alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, -COOH, triazol sustituido con R^{2a} y tetrazol sustituido con R^{2a};
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a}, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a}, piridilo sustituido con 1-2 R^{3a},



y

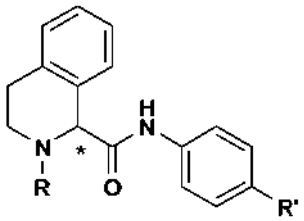


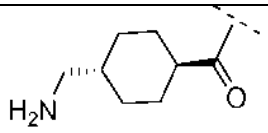
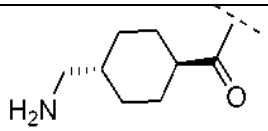
R^{3a}, en cada caso, se selecciona entre el grupo que consiste en: =O, F, Cl, alquilo C_{1-4}, -OH, -O(alquilo C_{1-4}), -CN, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-CONHCO_2$(alquilo C_{1-4}), -NHCOalquilo C_{1-4}, $-(CH_2)_nNHCO_2$(alquilo C_{1-4}) y R^c;
R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, F y alquilo C_{1-4};
R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquil C_{1-4}-CN, -O(alquilo C_{1-4}), -O-alquilen C_{1-4}-O(alquilo C_{1-4}), $-CO_2$(alquilo C_{1-4}), $-OR^8$, $-CONR^9R^8$ y $-NR^9CO_2R^8$;

R^8 es $-(CH_2)_n$-fenilo;
R^c es $-(CH_2)_n$-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NH, $N(CO_2Me)$, O y S; y n, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2 y 3.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:

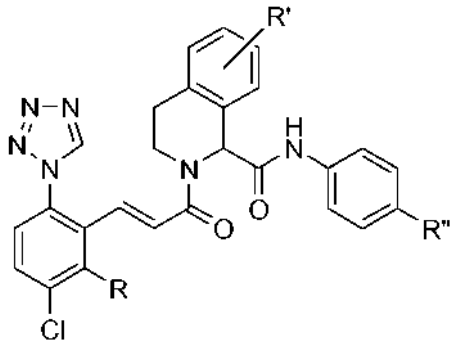
ácido (S,E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamido)benzoico;
ácido (R,E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamido)benzoico;
(S,E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;
ácido (R,E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;
sal TFA de ácido (S)-4-(2-(4-(N-hidroxicarbamimidoil)benzoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;



R	R'
	NHCOOMe
	COOH

ácido (S,E)-4-(6-(benciloxi)-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;
ácido (S,E)-3-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;
ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;
4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)fenilcarbamato de (S,E)-metilo;
4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)fenilcarbamato de (S,E)-metilo;
(S,E)-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-N-(l-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida;
(S,E)-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-N-(1*H*-indazol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida;
ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-6-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;
ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;
3-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)fenilcarbamato de (S,E)-metilo;
3-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzo[d]isoxazol-7-ilcarbamato de (S,E)-metilo;
ácido (S,Z)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-2-fluoroacriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;

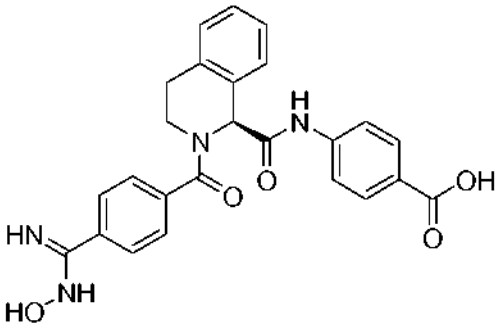
ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;



R	R'	R"
H	7-F	CO_2Me
H	7-F	COOH
H	7-Me	CO_2Me
H	7-Me	COOH
H	7-CO_2Me	COOH
H	6-CO_2Me	COOH
H	7-CN	COOH
H	8-CO_2Me	COOH
H	H	F
H	6-CONHPh	COOH

(1S)-2-((E)-3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-N-(4-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida;
(S,E)-N-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida;
4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)bencilcarbamato de (S,E)-metilo;
2-(4-((S)-2-((E)-3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de metilo;
ácido (E)-4-(7-(benciloxicarbonilamino)-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;
(S,E)-N-(4-(1*H*-imidazol-2-il)fenil)-2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida;
(S,E)-N-(3-acetamido-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida;
(S,E)-N-(3-acetamido-1*H*-indazol-5-il)-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida;
ácido (S)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)propioloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;
(S,E)-N-(3-amino-1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida;
ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;
ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;
ácido (E)-4-(7-bromo-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;
4-(2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoilcarbamato de (R,E)-metilo;
(E)-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-N-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida;
ácido (E)-4-(8-bromo-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico; y
ácido (E)-4-(6-bromo-2-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico;
o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 que es



,

o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Una composición farmacéutica, que comprende: un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las reivindicaciones 1 a 4, o un estereoisómero, un tautómero, una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 4, un estereoisómero, un tautómero, una forma de sal o de solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en terapia.

7. Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 4, o un un estereoisómero, un tautómero, una forma de sal o de solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico o inflamatorio.

8. Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 4, o un estereoisómero, un tautómero, una forma de sal o de solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se elige de entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cavidades cardiacas.

9. Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 4, o un estereoisómero, un tautómero, una forma de sal o de solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de entre angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de (a) válvulas protésicas u otros implantes, (b) sondas permanentes, (c) endoprótesis vasculares, (d) derivación cardiopulmonar, (e) hemodiálisis, o (f) otros procedimientos en los que la sangre es expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis.