

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 886**

51 Int. Cl.:

A61P 27/02 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2015** **E 15766510 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018** **EP 3197891**

54 Título: **Derivados de piridobenzazepina y piridobenzazocina que inhiben el factor XIa**

30 Prioridad:

24.09.2014 EP 14186080

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

16.05.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ROEHRIG, SUSANNE;
HILLISCH, ALEXANDER;
HEITMEIER, STEFAN;
SCHMIDT, MARTINA VICTORIA;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ;
TERSTEEGEN, ADRIAN;
SCHÄFER, MARTINA;
TELLER, HENRIK y
JIMÉNEZ NÚÑEZ, ELOISA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 712 886 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridobenzazepina y piridobenzazocina que inhiben el factor XIa

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

La coagulación sanguínea es un mecanismo protector del organismo con cuya ayuda pueden "sellarse" defectos en la pared de los vasos sanguíneos de forma rápida y fiable. Así, una pérdida de sangre puede evitarse o bien mantenerse a un mínimo. La hemostasia después de la lesión de los vasos sanguíneos se realiza esencialmente mediante el sistema de coagulación, en el cual se desencadena una cascada enzimática de las reacciones complejas de las proteínas plasmáticas. En este caso están involucrados numerosos factores de coagulación sanguínea, cada uno de los cuales convierte, mediante activación, respectivamente el próximo precursor inactivo en su forma activa. Al final de la cascada se encuentra la conversión del fibrinógeno soluble en la fibrina insoluble, de modo que se produce un coágulo de sangre. En la coagulación sanguínea, tradicionalmente se distingue entre el sistema intrínseco y el sistema extrínseco, que finalizan en una ruta de reacción conjunta final. Según esto, los factores Xa y IIa (trombina) cumplen funciones claves: El factor Xa agrupa las señales de las dos vías de coagulación dado que éste se produce tanto mediante el factor VIIa/*tissue factor* (ruta extrínseca) como mediante el complejo tenasa (ruta intrínseca) a través de la conversión del factor X. La serina proteasa Xa activada escinde la protrombina para dar trombina, la cual, mediante una serie de reacciones, transfiere los impulsos desde la cascada hasta el estado de coagulación de la sangre.

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

Un componente central del paso desde la iniciación hacia la amplificación y propagación de la coagulación es el factor XIa: La trombina activa en bucles de reacoplamiento positivos además del factor V y el factor VIII también al factor XI para dar el factor XIa, el factor IX reacciona para dar el factor IXa y a través del complejo de factor IXa/factor VIIIa así generado estimula mucho la activación del factor X y con ello a su vez la formación de trombina, lo que conduce a un fuerte crecimiento del trombo y estabiliza el trombo.

Además se coloca en el foco de atención que además de la estimulación a través del factor tisular puede realizarse la activación del sistema de coagulación en superficies en particular cargadas negativamente, a las que pertenecen además de estructuras superficiales de células foráneas para el cuerpo (por ejemplo bacterias) también superficies artificiales tal como prótesis vasculares, endoprótesis y sistemas circulatorios extracorpóreos. Sobre la superficie tiene lugar en primer lugar la activación del factor XII (FXII) para dar el factor XIIa, que a continuación activa el factor XI unido a superficies celulares para dar el factor XIa. Esto conduce, tal como se ha descrito anteriormente, a la activación posterior de la cascada de coagulación. Además, el factor XIIa activa igualmente a la procalicreína plasmática unida para dar calicreína plasmática (PK), que por un lado conduce a la posterior activación del factor XII en el contexto de un bucle de potenciación, lo que tiene como consecuencia en total un refuerzo de la iniciación de la cascada de coagulación. Adicionalmente, PK representa una proteasa importante que libera bradicinina, que conduce por consiguiente entre otras cosas al aumento de la permeabilidad endotelial. Como otros sustratos se han descrito prorenina y prourocinasa, cuya activación puede influir en los procesos reguladores del sistema de renina-angiotensina y de la fibrinólisis. Con ello representa la activación de PK un importante eslabón entre procesos coaguladores e inflamatorios.

Una activación no controlada del sistema de coagulación o una inhibición defectuosa de los procesos de activación puede conducir a la formación de trombosis locales o embolias en los vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o cavidades cardíacas. Además, una hipercoagulación sistémica puede conducir a la amplia formación de trombos y finalmente a la coagulopatía de consumo en el contexto de una coagulación intravascular diseminada. Las complicaciones tromboembolicas además se encuentran en los sistemas circulatorios extracorpóreos, tal como por ejemplo durante una hemodiálisis, así como en las prótesis vasculares o bien valvulares y endoprótesis vasculares.

En el curso de muchas enfermedades cardiovasculares y metabólicas, debido a los factores sistémicos tales como por ejemplo hiperlipidemia, diabetes o tabaquismo, debido a cambios en el flujo sanguíneo con estasis, tal como por ejemplo en la fibrilación auricular, o debido a cambios patológicos en las paredes de los vasos, por ejemplo, disfunciones endoteliales o aterosclerosis, hay una creciente tendencia a la activación de la coagulación y activación de trombocitos. Esta activación indeseada y sobreabundante de la coagulación puede conducir, mediante la formación de trombos ricos en fibrina y plaquetas, a enfermedades tromboembolicas y complicaciones tromboticas con estados potencialmente mortales. Según esto pueden estar involucrados también procesos inflamatorios. Las

enfermedades tromboembólicas pertenecen por tanto ahora como antes a las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países industrializados.

Los anticoagulantes conocidos por el estado de la técnica, es decir sustancias para inhibir o evitar la coagulación sanguínea, tienen varias desventajas. Un procedimiento de tratamiento eficaz o bien profilaxis de enfermedades tromboembólicas resulta en la práctica por tanto como muy difícil e insuficiente.

En el tratamiento y la profilaxis de enfermedades tromboembólicas, en primer lugar se hace uso de heparina la cual se administra de forma parenteral o subcutánea. Debido a las propiedades farmacocinéticas más favorables, se da creciente preferencia en estos días a la heparina de bajo peso molecular; sin embargo, las desventajas conocidas descritas a continuación, que existen en el tratamiento con heparina, no se pueden evitar de esta manera tampoco. Así, la heparina es ineficaz por vía oral y solo tiene un tiempo de vida media comparativamente bajo. Además, hay un alto riesgo de hemorragia, en particular pueden producirse hemorragias cerebrales y hemorragias en el tracto gastrointestinal, y puede haber trombopenia, alopecia por medicamentos u osteoporosis. Las heparinas de bajo peso molecular tienen una probabilidad más baja de conducir al desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina, sin embargo, igualmente solo se pueden administrar por vía subcutánea. Esto además se aplica al fondaparinux, un inhibidor del factor Xa selectivo producido de forma sintética con un tiempo de vida media largo.

Una segunda clase de anticoagulantes son los antagonistas de la vitamina K. Estos incluyen, por ejemplo, 1,3-indanodionas y sobre todo sin embargo compuestos tales como warfarina, fenprocumona, dicumarol y otros derivados de cumarina que inhiben de forma no selectiva la síntesis de varios productos de ciertos factores de coagulación dependientes de la vitamina K en el hígado. Debido al mecanismo de acción, el inicio de la acción es muy lento (latencia al inicio de acción de 36 a 48 horas). Los compuestos se pueden administrar por vía oral, sin embargo, debido al alto riesgo de hemorragia y al estrecho índice terapéutico, se requiere un ajuste individual complicado y control del paciente. Además, se han descrito otros efectos secundarios tales como problemas gastrointestinales, pérdida de cabello y necrosis cutáneas.

Enfoques más recientes para anticoagulantes orales están en varias fases de evaluación clínica o en uso clínico y han demostrado su actividad en distintos estudios. Sin embargo, también con la toma de estos fármacos en particular en caso de pacientes predispuestos puede llegarse a complicaciones de hemorragia. Por tanto es de central importancia en el caso de fármacos antitrombóticos el espectro terapéutico: La distancia entre la dosis activa de forma terapéutica para la inhibición de la coagulación y la dosis con la que se pueden producir hemorragias debe ser tan grande como sea posible de modo que se consiga una actividad terapéutica máxima con un perfil de riesgo mínimo.

En distintos modelos *in-vitro* e *in-vivo* con por ejemplo anticuerpos como inhibidores del factor XIa, sin embargo también en modelos de desactivación del factor XIa, se documentó el efecto anti-trombótico en caso de baja/ninguna prolongación del tiempo de hemorragia o aumento del volumen sanguíneo. En estudios clínicos estaban asociados un elevado nivel de factor XIa con un aumento de tasa de acontecimiento. Por el contrario, la deficiencia del factor XI (hemofilia C) no conducía a hemorragias espontáneas y saltaba a la vista solo en el contexto de operaciones y traumatismos, sin embargo mostraba una protección frente a determinados acontecimientos tromboembólicos.

Además está asociada la calicreína plasmática (PK) con otras enfermedades que van acompañadas de elevadas permeabilidades vasculares o enfermedades inflamatorias crónicas, tal como es esto el caso por ejemplo en la retinopatía diabética, el edema macular y el angioedema hereditario o bien enfermedades intestinales inflamatorias crónicas. La retinopatía diabética tiene como base en primer lugar una debilidad microvascular, en consecuencia de la cual se llega a un espesamiento de la membrana basal de los vasos sanguíneos y a la pérdida de pericitos que envuelven los vasos sanguíneos, posteriormente a la obliteración vascular con isquemia retiniana, que debido a la hipoxia retiniana producida puede conducir a permeabilidad vascular reforzada con posterior formación de un edema macular y debido a todos estos procesos en cuestión a la pérdida de visión del paciente. En el caso de angioedema hereditario (HAE), mediante la formación reducida del inhibidor fisiológico de la calicreína inhibidor de C1-esterasa se llega a la activación no controlada de calicreína plasmática y con ello a inflamaciones con formación de edema fulminante y dolores fuertes. A partir de planteamientos experimentales con animales existen indicios de que la inhibición de calicreína plasmática inhibe la elevada permeabilidad vascular y por consiguiente puede impedir la formación de un edema macular o bien de la retinopatía diabética o bien puede mejorar la sintomatología aguda del HAE. Los inhibidores de calicreína plasmática orales pudieron usarse igualmente para la profilaxis del HAE.

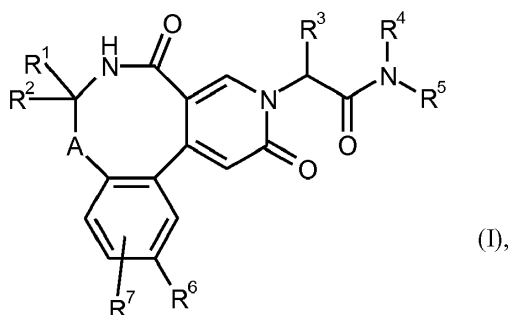
En el caso de la progresión de enfermedades intestinales inflamatorias crónicas (CED) tienen sobre todo las cininas generadas por medio de la calicreína plasmática un papel fundamental. Su acción pro-inflamatoria a través de la activación de receptores de bradicinina induce y potencia el desarrollo de la enfermedad. Los estudios en pacientes con enfermedad de Crohn muestran una correlación entre la concentración de calicreína en el epitelio intestinal y el grado de la inflamación intestinal. Una activación del sistema de calicreína-cinina se observó igualmente en estudios experimentales con animales. Una inhibición de la síntesis de bradicinina mediante inhibidores de calicreína podría usarse según esto también para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades intestinales inflamatorias crónicas.

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

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

- 5 El documento WO 2006/030032 describe entre otras cosas piridinonas sustituidas como moduladores alostéricos del receptor mGluR2 y el documento WO 2008/079787 describe piridin-2-onas sustituidas y su uso como activadores de glucocinasa. Los documentos GB 2497806, WO 2014/154794, WO 2014/160592, WO 2015/011087 y WO 2015/063093 describen piridin-2-onas sustituidas y su uso como inhibidores del factor XIa.

El objeto de la invención son compuestos de fórmula



en la que

A representa un enlace o -CH₂-,

R¹ representa hidrógeno o metilo, en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente flúor,

R² representa hidrógeno o metilo,

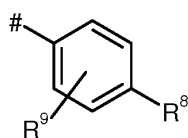
o

R¹ y R² forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopropilo,

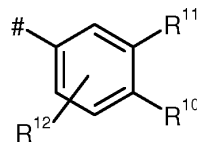
R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxiprop-1-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-metoxiprop-1-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-etoxiprop-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, ciclopropilo o ciclobutilo, en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por flúor, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C₃-C₆, oxo-heterociclilo de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxano, oxazolilo, fenilo y piridilo, en el que cicloalquilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R⁴ representa hidrógeno,

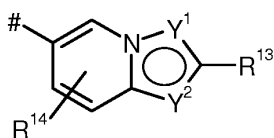
R⁵ representa un grupo de fórmula



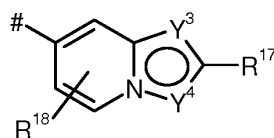
o



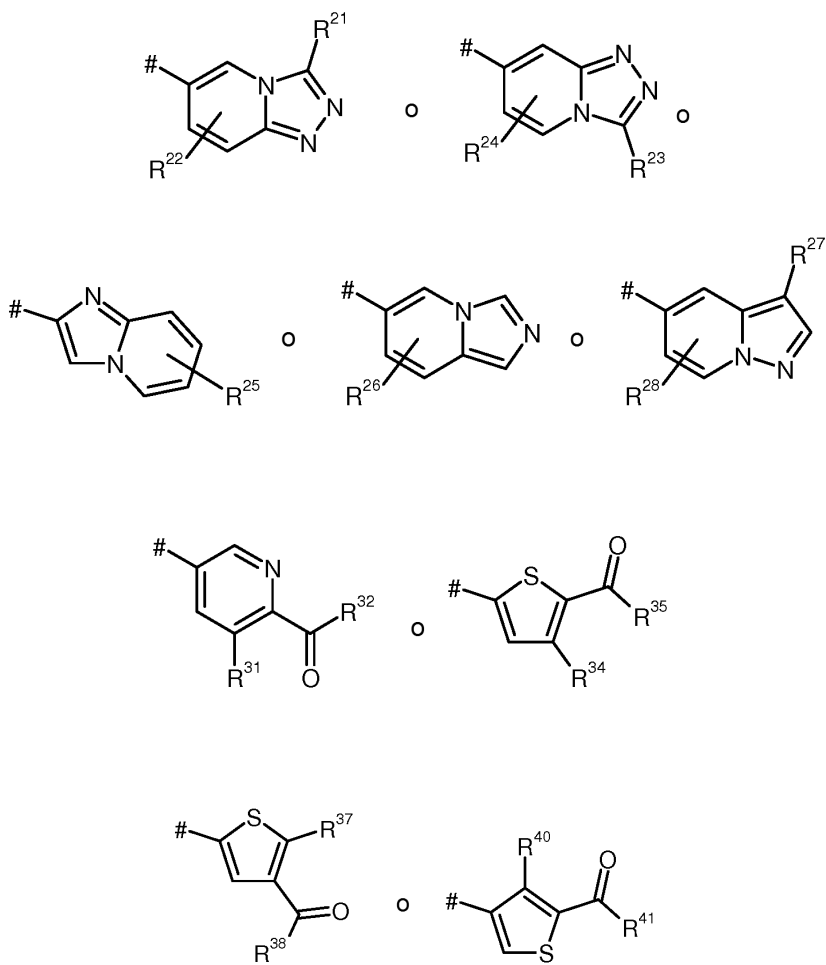
o



o



o



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

- 10 R^8 representa hidroxycarbonilo, aminocarbonilo o heterociclilo de 5 miembros, en el que heterociclilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por oxo, hidroxilo, tioxo, sulfanilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-hidroxycarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo y 2-metoxycarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo, en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,
- 15 R^9 representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
- R^{10} y R^{11} junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo de 5 miembros, en el que el heterociclo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por oxo, cloro, hidroxilo, hidroxycarbonilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 2-hidroxycarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo y 2-metoxi-carbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,
- 20 R^{12} representa hidrógeno, cloro, flúor, metilo o metoxi,
- Y^1 representa un átomo de nitrógeno o C- R^{15} , en el que R^{15} representa hidrógeno, cloro, hidroxilo, metoxi o alcóxicarbonilo C₁-C₃,
- 25 Y^2 representa un átomo de nitrógeno o C- R^{16} , en el que R^{16} representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,
- R^{13} representa hidrógeno, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilmetilo o fenilo, en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes flúor,
- R^{14} representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

- Y³ representa un átomo de nitrógeno o C-R¹⁹,
en el que
R¹⁹ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,
- 5 Y⁴ representa un átomo de nitrógeno o C-R²⁰,
en el que
R²⁰ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,
- R¹⁷ representa hidrógeno, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilmetilo, alcóxicarbonilo C₁-C₃ o aminocarbonilo,
R¹⁸ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
R²¹ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, metoxi, alquilaminometilo C₁-C₃ o morfolinilmetilo,
- 10 R²² representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
R²³ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,
R²⁴ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
R²⁵ representa hidrógeno, hidroxycarbonil o hidroxycarbonilmetilo,
R²⁶ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
- 15 R²⁷ representa hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcóxicarbonilo C₁-C₃ o alquilaminocarbonilo C₁-C₃,
en el que alquilaminocarbonilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está
constituido por hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,
R²⁸ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
R³¹ representa hidrógeno o flúor,
- 20 R³² representa hidroxilo o -NHR³³,
en el que
R³³ representa hidrógeno, metilo o etilo,
R³⁴ representa hidrógeno o flúor,
- 25 R³⁵ representa hidroxilo o -NHR³⁶,
en el que
R³⁶ representa hidrógeno, metilo o etilo,
R³⁷ representa hidrógeno o flúor,
R³⁸ representa hidroxilo o -NHR³⁹,
en el que
- 30 R³⁹ representa hidrógeno, metilo o etilo,
R⁴⁰ representa hidrógeno o flúor,
R⁴¹ representa hidroxilo o -NHR⁴²,
en el que
R⁴² representa hidrógeno, metilo o etilo,
- 35 R⁶ representa bromo, cloro, flúor, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,
R⁷ representa hidrógeno, cloro o flúor,

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

- Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de
las sales de los mismos, y además los compuestos comprendidos en la fórmula (I) y que se especifican de aquí en
adelante como ejemplos de realización, y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos en la medida que
los compuestos comprendidos en la fórmula (I) y que se especifican de aquí en adelante no sean ya sales, solvatos
y solvatos de las sales.
- 40

- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en diferentes formas
estequiométricas, es decir, en la forma de isómeros configuracionales o además opcionalmente como isómeros
conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquéllos en el caso de atropisómeros). La presente
invención, por lo tanto, abarca los enantiómeros y diastereómeros, y las respectivas mezclas de los mismos. Los
- 45

constituyentes estereoisoméricamente uniformes se pueden aislar de estas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de manera conocida; preferentemente se usan procedimientos de cromatografía para esto, en particular la cromatografía HPLC sobre una fase aquiral o quiral.

5 Si los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentarse en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

La presente invención además abarca todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende en esta memoria descriptiva que significa un compuesto en el cual al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención ha sido intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente que la masa atómica que usualmente o predominantemente se produce en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en un compuesto de acuerdo con la invención son aquéllos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Las variantes isotópicas particulares de un compuesto de acuerdo con la invención, especialmente aquéllos en los cuales se han incorporado uno o más isótopos radioactivos, pueden ser beneficiosos, por ejemplo, para el análisis del mecanismo de acción o de la distribución del principio activo en el cuerpo; debido a la preparación y detección comparativamente fácil, especialmente los compuestos marcados con isótopos ^3H o ^{14}C son adecuados para este fin. Más aún, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede conducir a ventajas terapéuticas particulares como consecuencia de mayor estabilidad metabólica del compuesto, tal como por ejemplo una extensión de la semivida en el cuerpo o una reducción en la dosis activa requerida; estas modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención pueden, por lo tanto, en algunos casos, constituir además una forma de realización preferente de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, así por ejemplo mediante los procedimientos que se describen a continuación y las instrucciones reproducidas en los ejemplos de realización, usando las correspondientes modificaciones isotópicas de los respectivos reactivos y/o compuestos de partida.

Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Sin embargo, además están comprendidas las sales que no son en sí mismas adecuadas para las aplicaciones farmacéuticas pero se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

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

35 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también incluyen sales de bases convencionales, como a modo de ejemplo y con preferencia las sales de metal alcalino (por ej., sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ej., sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de carbono, como a modo de ejemplo y con preferencia etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, *N*-metilpiperidina y colina.

Como solvatos se designan en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que, en estado sólido o líquido, forman un complejo por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos en la que la coordinación es con agua.

45 En el sentido de la presente invención, el término "tratamiento" o "que trata" incluye la inhibición, el retardo, la contención, el alivio, la atenuación, la restricción, la reducción, la supresión, el rechazo o la curación de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, el desarrollo, el curso o el avance de estos estados y/o los síntomas de estos estados. El término "terapia" se entiende aquí como sinónimo del término "tratamiento".

50 Los términos "prevención", "profilaxis" o "exclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a la evitación o reducción del riesgo de contraer, experimentar, padecer o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o problema de salud, un desarrollo o un avance de estos estados y/o los síntomas de estos estados.

55 El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud puede ser parcial o completo.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, a menos que se especifique lo contrario, tienen el siguiente significado:

Alquilo representa un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 3

átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, 2-metil-prop-1-ilo, n-butilo, *terc*-butilo y 2,2-dimetilprop-1-ilo.

Alcoxi representa un resto alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente representa metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, 2-metil-prop-1-oxi, n-butoxi y *terc*-butoxi.

Alcoxycarbonilo representa un resto alcoxi lineal o ramificado, que está unido a través de un grupo carbonilo, con 1 a 3 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente representa metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo y iso-propoxycarbonilo.

Alquilaminocarbonilo representa un grupo amino con uno o dos sustituyentes alquilo seleccionados de manera independiente entre sí iguales o distintos de cadena lineal o ramificados, que presentan en cada caso de 1 a 3 átomos de carbono, y que está unido a través de un grupo carbonilo, a modo de ejemplo y preferentemente representa metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, iso-propilaminocarbonilo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, *N,N*-dietilaminocarbonilo, *N*-etil-*N*-metilaminocarbonilo, *N*-metil-*N*-n-propilaminocarbonilo, *N*-iso-propil-*N*-n-propilaminocarbonilo y *N,N*-diisopropilaminocarbonilo. Alquilaminocarbonilo C₁-C₃ representa por ejemplo un resto monoalquilaminocarbonilo con 1 a 3 átomos de carbono o representa un resto dialquilaminocarbonilo con en cada caso de 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

Alquilaminometilo representa un grupo amino con uno o dos sustituyentes alquilo seleccionados de manera independiente entre sí iguales o distintos de cadena lineal o ramificados, que presentan en cada caso de 1 a 3 átomos de carbono, y que está unido a través de un grupo metilo, a modo de ejemplo y preferentemente representa metilaminometilo, etilaminometilo, n-propilaminometilo, iso-propilaminometilo, *N,N*-dimetilaminometilo, *N,N*-dietilaminometilo, *N*-etil-*N*-metilaminometilo, *N*-metil-*N*-n-propilaminometilo, *N*-iso-propil-*N*-n-propilaminometilo y *N,N*-diisopropilaminometilo. Alquilaminometilo C₁-C₃ representa por ejemplo un resto monoalquilaminometilo con 1 a 3 átomos de carbono o representa un resto dialquilaminometilo con en cada caso de 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo monocíclico con 3 a 6 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente para cicloalquilo se mencionan ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Heterociclilo de 5 miembros en la definición del resto R⁸ representa un resto monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático con 5 átomos de anillo y hasta 4 heteroátomos de la serie S, O y N, en el que un átomo de nitrógeno puede formar también un N-óxido, a modo de ejemplo y preferentemente representa tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, dihidrooxazolilo y dihidroimidazolilo.

Heterociclo de 5 miembros en la definición de los restos R¹⁰ y R¹¹ representa un resto monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático con 5 átomos de anillo y hasta 2 heteroátomos de la serie S, O y N, en el que un átomo de nitrógeno puede formar también un N-óxido. Este heterociclo de 5 miembros representa junto con el anillo de fenilo al que está unido, a modo de ejemplo y preferentemente 2,3-dihidro-1-benzotiofen-5-ilo, 1,3-dihidro-2-benzotiofen-5-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo, 1,3-dihidro-2-benzofuran-5-ilo, indolin-5-ilo, isoindolin-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, 1,3-dihidro-2,1-benzoxazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-5-ilo, 1H-benzimidazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 2H-indazol-5-ilo, 1,2-benzoxazol-5-ilo, indol-5-ilo, isoindol-5-ilo, benzofuran-5-ilo, benzotiofen-5-ilo, 2,3-dihidro-1-benzotiofen-6-ilo, 1,3-dihidro-2-benzotiofen-6-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo, 1,3-dihidro-2-benzofuran-6-ilo, indolin-6-ilo, isoindolin-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-6-ilo, 1,3-dihidro-2,1-benzoxazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo, 1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 2H-indazol-6-ilo, 1,2-benzoxazol-6-ilo, indol-6-ilo, isoindol-6-ilo, benzofuran-6-ilo y benzotiofen-6-ilo.

Oxo-heterociclilo de 4 a 6 miembros en la definición del resto R³ representa un resto monocíclico saturado con 4 a 6 átomos de anillo, en el que un átomo de anillo es un átomo de oxígeno, a modo de ejemplo y preferentemente representa oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahydro-2H-piraniilo.

En las fórmulas del grupo que puede representar R⁵, el punto de extremo de la línea, junto al que se encuentra en cada caso una #, no representa un átomo de carbono o bien un grupo CH₂ sino que es parte constituyente del enlace al átomo al que está unido R⁵.

Se prefieren compuestos de fórmula (I), en la que

A representa un enlace o -CH₂-,

R¹ representa hidrógeno o metilo,

R² representa hidrógeno o metilo,

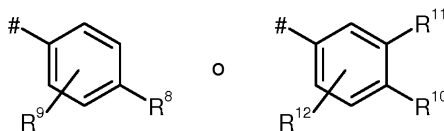
o

R¹ y R² forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopropilo,

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxiprop-1-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-metoxiprop-1-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-etoxiprop-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, ciclopropilo o ciclobutilo, en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por flúor, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C₃-C₆, oxo-heterociclilo de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxanilo, oxazolilo, fenilo y piridilo, en el que cicloalquilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R⁴ representa hidrógeno,

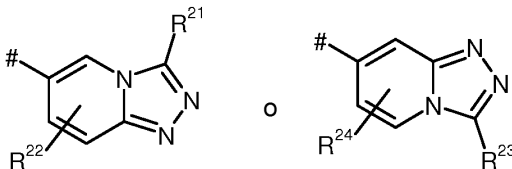
R⁵ representa un grupo de fórmula



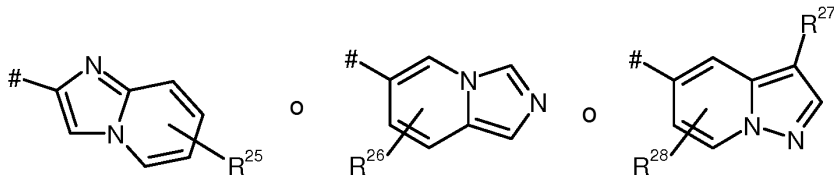
o



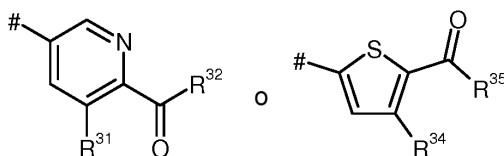
o



o



o



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

R⁸ representa hidroxicarbonilo, aminocarbonilo o heterociclilo de 5 miembros, en el que heterociclilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí

seleccionados del grupo que está constituido por oxo, hidroxilo, tioxo, sulfanilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-hidroxycarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo y 2-metoxycarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo, en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,

- R⁹ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
- 5 R¹⁰ y R¹¹ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo de 5 miembros, en el que el heterociclo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por oxo, cloro, hidroxilo, hidroxycarbonilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 2-hidroxycarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo y 2-metoxi-carbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,
- 10 R¹² representa hidrógeno, cloro, flúor, metilo o metoxi,
- Y¹ representa un átomo de nitrógeno o C-R¹⁵,
en el que
R¹⁵ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo, metoxi o alcóxicarbonilo C₁-C₃,
- 15 Y² representa un átomo de nitrógeno o C-R¹⁶,
en el que
R¹⁶ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,
- R¹³ representa hidrógeno, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilmetilo o fenilo,
en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes flúor,
- R¹⁴ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
- 20 Y³ representa un átomo de nitrógeno o C-R¹⁹,
en el que
R¹⁹ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,
- Y⁴ representa un átomo de nitrógeno o C-R²⁰,
en el que
25 R²⁰ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,
- R¹⁷ representa hidrógeno, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilmetilo, alcóxicarbonilo C₁-C₃ o aminocarbonilo,
- R¹⁸ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
- R²¹ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, metoxi, alquilaminometilo C₁-C₃ o morfolinilmetilo,
- R²² representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
- 30 R²³ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,
- R²⁴ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
- R²⁵ representa hidrógeno, hidroxycarbonil o hidroxycarbonilmetilo,
- R²⁶ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
- 35 R²⁷ representa hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcóxicarbonilo C₁-C₃ o alquilaminocarbonilo C₁-C₃,
en el que alquilaminocarbonilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,
- R²⁸ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
- R³¹ representa hidrógeno o flúor,
- 40 R³² representa hidroxilo o -NHR³³,
en el que
R³³ representa hidrógeno, metilo o etilo,
- R³⁴ representa hidrógeno o flúor,
R³⁵ representa hidroxilo o -NHR³⁶,
en el que
45 R³⁶ representa hidrógeno, metilo o etilo,
- R⁶ representa bromo, cloro, flúor, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,

R⁷ representa hidrógeno, cloro o flúor,
y sus sales, sus solvatos y los solvatos de sus sales.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que

A representa un enlace o -CH₂-,

5 R¹ representa hidrógeno o metilo,

R² representa hidrógeno o metilo,

o

R¹ y R² forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopropilo,

10 R³ representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, 2-metilo-prop-1-ilo, n-butilo o etoxi,
en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por
difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydro-2H-
piranilo y 1,4-dioxanilo,

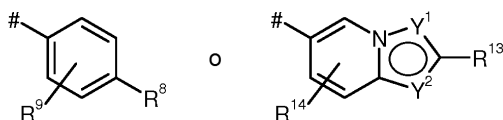
15 en el que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y oxetanilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes
independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por flúor, hidroxilo, metilo, etilo y
metoxi,

y

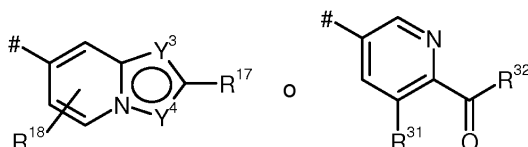
en el que etilo, n-propilo y n-butilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que
está constituido por flúor, metoxi y trifluorometoxi,

R⁴ representa hidrógeno,

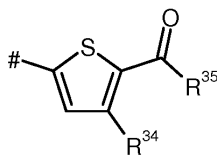
20 R⁵ representa un grupo de fórmula



o



o



25 en la que # es el sitio de enlace al átomo de nitrógeno,
R⁸ representa hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo,
triazolilo, tetrazolilo o dihidrooxazolilo,

30 en el que oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y dihidrooxazolilo pueden estar
sustituidos con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que está
constituido por oxo, hidroxilo, tioxo, sulfanilo, metilo, trifluorometilo y 2-hidroxycarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,

en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,
R⁹ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
Y¹ representa un átomo de nitrógeno o C-R¹⁵,

35 en el que
R¹⁵ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,
Y² representa un átomo de nitrógeno o C-R¹⁶,

en el que

R¹⁶ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,
 R¹³ representa hidrógeno o hidroxycarbonilo,
 R¹⁴ representa hidrógeno o flúor,
 Y³ representa un átomo de nitrógeno o C-R¹⁹,

en el que

R¹⁹ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,
 Y⁴ representa un átomo de nitrógeno o C-R²⁰,
 en el que

R²⁰ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,

R¹⁷ representa hidrógeno o hidroxycarbonilo,

R¹⁸ representa hidrógeno o flúor,

R³¹ representa hidrógeno,

R³² representa hidroxilo o -NHR³³,

en el que

R³³ representa hidrógeno,

R³⁴ representa hidrógeno,

R³⁵ representa hidroxilo, o

R⁵ representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, indol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo o 2H-indazol-5-ilo, en el que el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, indol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo y 2H-indazol-5-ilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por oxo, cloro, hidroxycarbonilo, metilo y trifluorometilo,

y

en el que el anillo de bencilo en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, indol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo y 1H-indazol-5-ilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por flúor y metoxi,

R⁶ representa cloro,

R⁷ representa hidrógeno,

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

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que

A representa un enlace o -CH₂-,

R¹ representa hidrógeno,

R² representa hidrógeno,

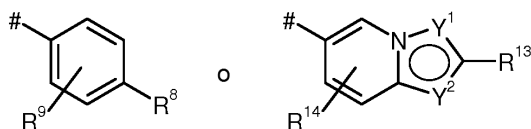
o

R¹ y R² forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopropilo,

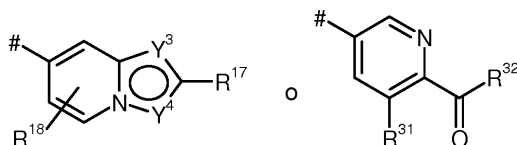
R³ representa hidrógeno, etilo o 2-metilo-prop-1-ilo, en el que etilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,

R⁴ representa hidrógeno,

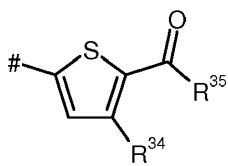
R⁵ representa un grupo de fórmula



o



o



en la que # es el sitio de enlace al átomo de nitrógeno,
 R⁸ representa hidroxicarbonilo, aminocarbonilo o oxadiazolilo,
 en el que oxadiazolilo puede estar sustituido con un sustituyente oxo,
 R⁹ representa hidrógeno o flúor,
 Y¹ representa C-R¹⁵,

en el que

R¹⁵ representa hidrógeno,

Y² representa un átomo de nitrógeno,

R¹³ representa hidrógeno,

R¹⁴ representa hidrógeno,

Y³ representa C-R¹⁹,

en el que

R¹⁹ representa hidrógeno,

Y⁴ representa un átomo de nitrógeno,

R¹⁷ representa hidrógeno,

R¹⁸ representa hidrógeno,

R³¹ representa hidrógeno,

R³² representa hidroxilo o -NHR³³,

en el que

R³³ representa hidrógeno,

R³⁴ representa hidrógeno,

R³⁵ representa hidroxilo, o

R⁵ representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo o 2H-indazol-5-ilo,

en el que el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo y 2H-indazol-5-ilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por oxo y metilo,

R⁶ representa cloro,

R⁷ representa hidrógeno,

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

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que R¹ y R² representan hidrógeno.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que R¹ y R² junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo.

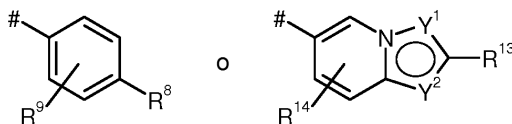
Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que

R³ representa hidrógeno, etilo o 2-metilo-prop-1-ilo,

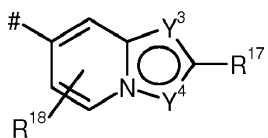
en el que etilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que

R⁵ representa un grupo de fórmula



o

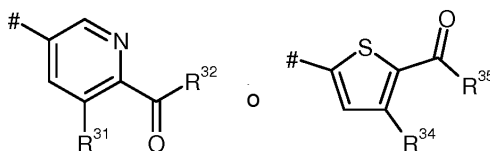


en la que # es el sitio de enlace al átomo de nitrógeno,

R⁸ representa hidroxycarbonilo, aminocarbonilo o oxadiazolilo, en el que oxadiazolilo puede estar sustituido con un sustituyente oxo, R⁹ representa hidrógeno o flúor, Y¹ representa C-R¹⁵, en el que R¹⁵ representa hidrógeno, Y² representa un átomo de nitrógeno, R¹³ representa hidrógeno, R¹⁴ representa hidrógeno, Y³ representa C-R¹⁹, en el que R¹⁹ representa hidrógeno, Y⁴ representa un átomo de nitrógeno, R¹⁷ representa hidrógeno, R¹⁸ representa hidrógeno.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que

R⁵ representa un grupo de fórmula



en la que # es el sitio de enlace al átomo de nitrógeno, R³¹ representa hidrógeno, R³² representa hidroxilo o -NHR³³, en el que R³³ representa hidrógeno,

R³⁴ representa hidrógeno,

R³⁵ representa hidroxilo.

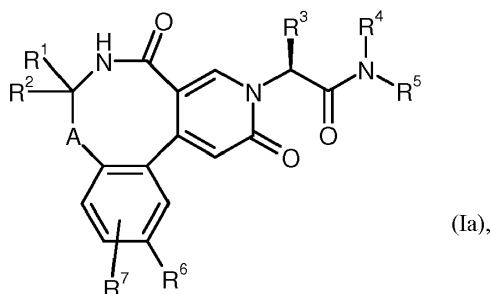
Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que

R⁵ representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo o 2H-indazol-5-ilo, en el que el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo y 2H-indazol-5-ilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por oxo y metilo.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa cloro.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa hidrógeno.

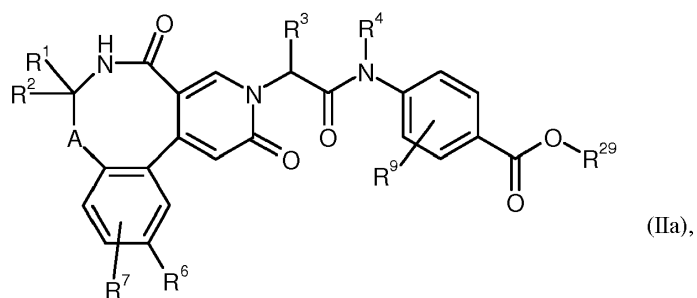
Se prefieren también compuestos que presentan la fórmula (Ia)



en el que A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son tal como se ha definido anteriormente.

El objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), o sus sales, sus solvatos o los solvatos de sus sales, en el que

[A] los compuestos de fórmula

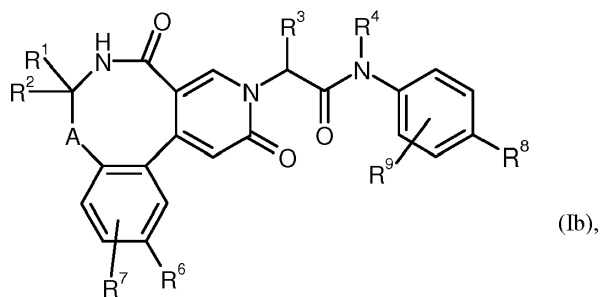


en la que

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁹ tienen el significado indicado anteriormente y

R²⁹ representa terc-butilo,

5 se hacen reaccionar con un ácido para dar compuestos de fórmula



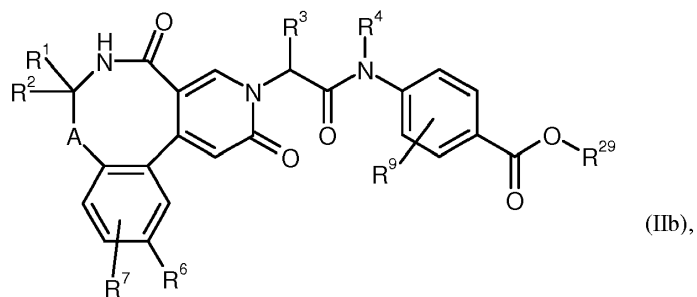
en la que

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁹ tienen el significado indicado anteriormente y

R⁸ representa hidroxicarbonilo,
o

10

[B] los compuestos de fórmula



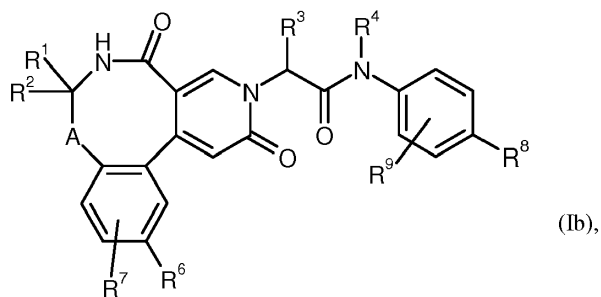
en la que

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁹ tienen el significado indicado anteriormente y

R²⁹ representa metilo o etilo,

se hacen reaccionar con una base para dar compuestos de fórmula

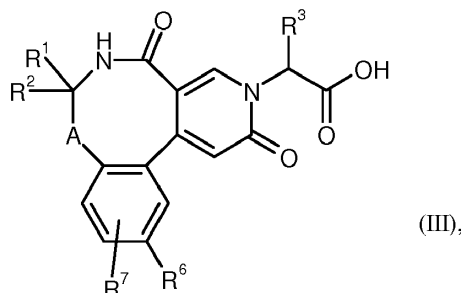
15



en la que

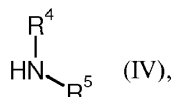
A, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen el significado indicado anteriormente y R⁸ representa hidroxicarbonilo,
o

5 [C] los compuestos de fórmula



en la que

A, R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ tienen el significado indicado anteriormente, se hacen reaccionar con compuestos de fórmula



10

en la que

R⁴ y R⁵ tienen el significado indicado anteriormente, en presencia de un reactivo de deshidratación para dar compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (Ib) son una cantidad parcial de los compuestos de fórmula (I).

15 Los compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb) forman juntos la cantidad de los compuestos de fórmula (II).

La reacción según el procedimiento [A] se realiza en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta 60 °C con presión normal.

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

20 Los ácidos son, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en dioxano, prefiriéndose ácido trifluoroacético.

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

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

25

Las bases son, por ejemplo, hidróxidos alcalinos tal como hidróxido de sodio, litio o potasio, o carbonatos alcalinos tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio, o alcoholatos tal como terc-butilato de potasio o sodio, prefiriéndose hidróxido de litio o carbonato de cesio.

30

La reacción según el procedimiento [C] se realiza en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de 0 °C a temperatura ambiente con presión normal.

Como reactivos de deshidratación son adecuados según esto, por ejemplo, carbodiimidas tal como *N,N*-dietil-, *N,N*-dipropil-, *N,N*-diisopropil-, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) (opcionalmente en presencia de pentafluorofenol (PFP)), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo tal como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio tal como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio, o compuestos de acilamino tal como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tri(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), fluoroborato de (benzotriazol-1-

35

40

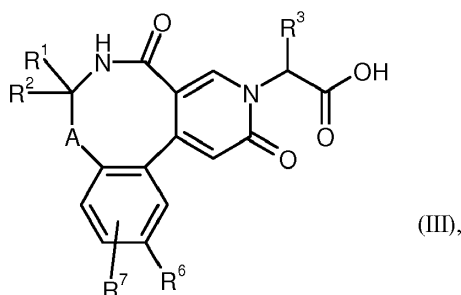
iloxi)bisdimetilamino-metilio (TBTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametil-uronio (HATU), o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), o ciano(hidroxi-imino)acetato de etilo (oxima), o hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxidimetilamino-morfolino-carbenio (COMU), o hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metiliden]-N-metilmetanoaminio, o 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфина (T3P), o mezclas de estos, con bases. Preferentemente se realiza la condensación con HATU o con T3P.

Las bases son, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino tal como por ejemplo carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas tal como trialkilaminas, por ejemplo trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, o piridina. Preferentemente se realiza la condensación con diisopropiletilamina o piridina.

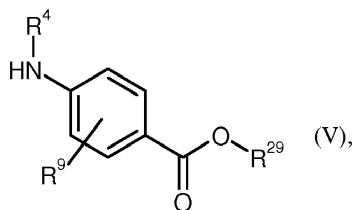
Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano o triclorometano, hidrocarburos tal como benceno, u otros disolventes tal como nitrometano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes. Se prefiere especialmente dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (IV) se conocen, pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida o pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos en la parte de ejemplos.

Los compuestos de fórmula (II) se conocen o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que
A, R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ tienen el significado indicado anteriormente,
con compuestos de fórmula



en la que

R⁴ y R⁹ tienen el significado indicado anteriormente y

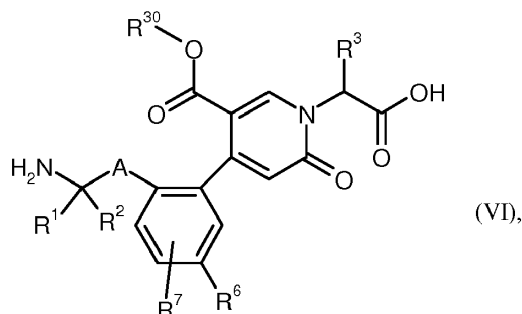
R²⁹ representa metilo, etilo o terc-butilo,

en presencia de un reactivo de deshidratación.

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

Los compuestos de fórmula (V) se conocen, pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida o pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos en la parte de ejemplos.

Los compuestos de fórmula (III) se conocen o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que

A, R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ tienen el significado indicado anteriormente y

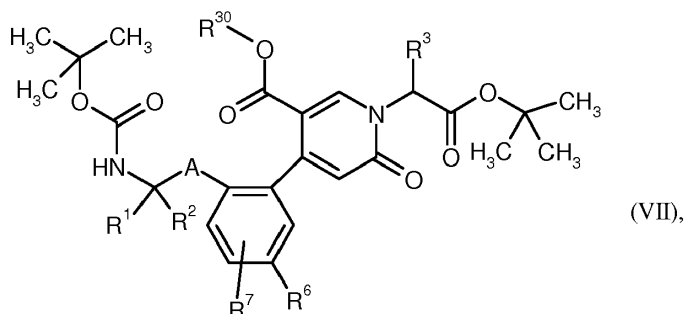
- 5 R³⁰ representa metilo o etilo,
con una base.

La reacción se realiza en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de tamiz molecular, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a 50 °C con presión normal.

- 10 Los disolventes inertes son, por ejemplo, alcoholes tal como metanol o etanol, éteres tal como dioxano o tetrahidrofurano, o mezclas de disolventes, prefiriéndose tetrahidrofurano.

Las bases son, por ejemplo, hidruro de sodio o alcoholatos tal como etilato de potasio o de sodio o metilato de potasio o de sodio, prefiriéndose etilato de sodio.

Los compuestos de fórmula (VI) se conocen o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



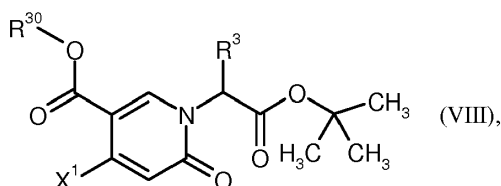
- 15 en la que

A, R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ tienen el significado indicado anteriormente y

R³⁰ representa metilo o etilo,
con un ácido.

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

- 20 Los compuestos de fórmula (VII) se conocen o pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula



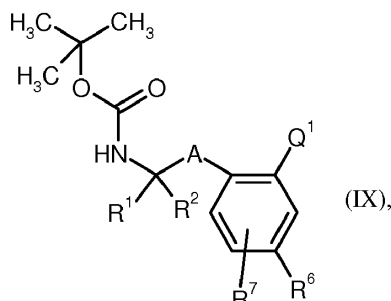
en la que

R³ tiene el significado indicado anteriormente,

R³⁰ representa metilo o etilo, y

X¹ representa cloro, bromo, yodo o trifluorometanosulfonilo,

con compuestos de fórmula



5 en la que

A, R¹, R², R⁶ y R⁷ tienen el significado indicado anteriormente y

Q¹ representa -B(OH)₂, un éster de ácido borónico, preferentemente boronato de pinacol, o -BF₃K⁺,

en condiciones de acoplamiento de Suzuki para dar compuestos de fórmula (VII).

10 La reacción se realiza en general en disolventes inertes, en presencia de un catalizador, eventualmente en presencia de un reactivo de adición, eventualmente en un microondas, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta 150 °C con de presión normal a 300 kPa.

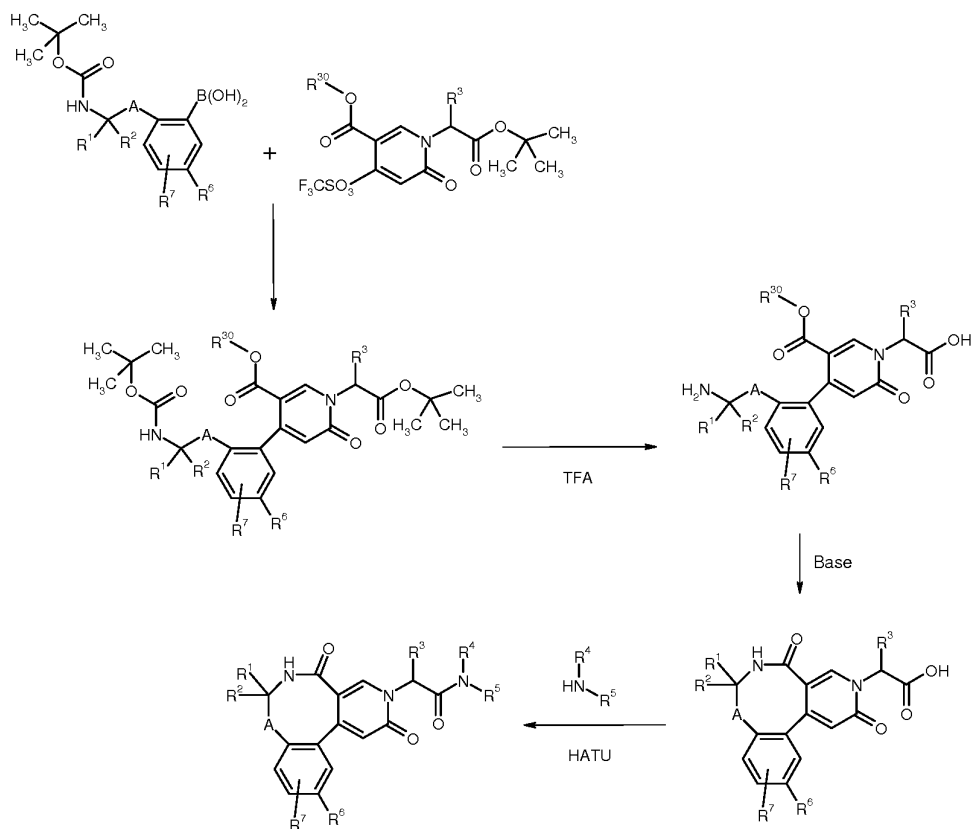
15 Los catalizadores son, por ejemplo, catalizadores de paladio habituales para condiciones de reacción de Suzuki, prefiriéndose catalizadores tal como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)-paladio, tetraquitrifenilfosfinapaladio(0), acetato de paladio(II)/trisciclohexilfosfina, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, cloruro de bis-(difenilfosfanferrocenil)-paladio-(II), dímero de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden(1,4-naftoquinona)paladio, alil(cloro)-(1,3-dimesitil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-iliden)paladio, acetato de paladio(II)/dicrohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfina, aducto de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferrocen]-paladio(II)-monodichlorometano o precatalizador XPhos [(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-dicrohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (1:1)], prefiriéndose
20 tetraquitrifenilfosfina-paladio(0), aducto de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferrocen]-paladio(II)-monodichlorometano o precatalizador XPhos [(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-dicrohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (1:1)].

Los reactivos de adición son por ejemplo acetato de potasio, carbonato de cesio, potasio o de sodio, terc-butilato de potasio, fluoruro de cesio o fosfato de potasio, pudiéndose encontrar estos en solución acuosa, prefiriéndose reactivos de adición tal como carbonato de potasio o solución acuosa de fosfato de potasio.

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

30 Los compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) se conocen, pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida o pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos en la parte de ejemplos.

La preparación de los compuestos de partida y de los compuestos de fórmula (I) puede ilustrarse mediante el siguiente esquema de síntesis.

Esquema 1:

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen un espectro útil impredecible de actividad farmacológica y un buen comportamiento farmacocinético. A este respecto se trata de compuestos que modulan la actividad proteolítica de la serina proteasa factor Xla (FXIa) y/o de la serina proteasa calicreína plasmática (PK). Los compuestos de acuerdo con la invención inhiben la escisión enzimática catalizada con FXIa y/o PK de sustratos que adoptan una función esencial en la activación de la coagulación sanguínea, en la agregación plaquetaria por medio de reducción de la trombina necesaria para la activación de PAR-1 de las plaquetas y en procesos inflamatorios que incluyen conjuntamente en particular un aumento de la permeabilidad vascular.

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

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

El factor XIa (FXIa) es una enzima importante en el contexto de la coagulación que puede activarse tanto mediante trombina como también factor XIIa (FXIIa) y por consiguiente está implicado en dos procesos esenciales de la coagulación: es un componente central del paso desde la iniciación hacia la amplificación y propagación de la coagulación: La trombina activa en bucles de reacoplamiento positivos además del factor V y el factor VIII también al factor XI para dar el factor XIa, el factor IX reacciona para dar el factor IXa y a través del complejo de factor IXa/factor VIIIa así generado estimula mucho la activación del factor X y con ello a su vez la formación de trombina, lo que conduce a un fuerte crecimiento del trombo y estabiliza el trombo.

Además es el factor XIa un componente importante de la iniciación intrínseca de la coagulación: además de la estimulación a través del factor tisular (*tissue factor*, TF) puede realizarse la activación del sistema de coagulación en superficies en particular cargadas negativamente, a las que pertenecen además de estructuras superficiales de células foráneas para el cuerpo (por ejemplo bacterias) también superficies artificiales tal como prótesis vasculares, endoprótesis y sistemas circulatorios extracorpóreos. Sobre la superficie tiene lugar en primer lugar la activación del factor XII (FXII) para dar el factor XIIa, que a continuación activa el factor XI unido a superficies celulares para dar el

factor XIa. Esto conduce, tal como se ha descrito anteriormente, a la activación posterior de la cascada de coagulación.

Por el contrario, la generación de trombina en la fase de iniciación a través de TF/factor VIIa y activación del factor X y finalmente la formación de trombina, permanece insensible a la reacción fisiológica en lesiones vasculares. Esto podría aclarar por qué no se encontraron prolongaciones de los tiempos de coagulación en ratones con FXIa desactivado, como también en conejos y otras especies con administración del inhibidor de FXIa. Esta baja tendencia a la hemorragia provocada por la sustancia es de gran importancia para su administración en seres humanos en particular en pacientes con elevado riesgo de hemorragia.

Además, el factor XIIa activa en el contexto de la activación intrínseca igualmente procalcireína plasmática para dar calcireína plasmática (PK), que conduce entre otras cosas a la activación posterior del factor XII en el contexto de un bucle de potenciación, lo que tiene como consecuencia en total un refuerzo de la iniciación de la cascada de coagulación en superficies. Una actividad inhibidora de PK de un compuesto de acuerdo con la invención reducirá por tanto la coagulación por medio de la activación de superficie y por consiguiente actuará de manera anticoagulante. Una ventaja podría encontrarse en la combinación de actividad inhibidora de factor XIa y de PK, que permite una acción antitrombótica equilibrada.

Por tanto, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o complicaciones que pueden surgir de la formación de coágulos.

A las “enfermedades trombóticas o bien tromboembólicas” en el sentido de la presente invención pertenecen enfermedades que se producen tanto en la vasculatura arterial como en la venosa y que se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la invención, en particular enfermedades en las arterias coronarias del corazón, tales como síndrome coronario agudo (ACS), infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) y sin elevación del segmento ST (no-STEMI), angina de pecho estable, angina de pecho inestable, reoclusiones y restenosis después de intervenciones coronarias tales como angioplastia, implantación de endoprótesis vascular o derivación aortocoronaria, pero además enfermedades trombóticas o bien tromboembólicas en otros vasos que conducen a enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares, tromboembolias venosas, trombosis venosas, en particular en venas profundas de la pierna, y venas renales, ataques isquémicos transitorios y además accidente cerebrovascular trombótico y accidente cerebrovascular tromboembólico.

La estimulación del sistema de coagulación puede producirse por varias causas o bien enfermedades asociadas. En el contexto de las intervenciones quirúrgicas, inmovilidad, encamado, infecciones, inflamación o un cáncer o tratamiento de cáncer, entre otras cosas puede estar el sistema de coagulación extremadamente activado y puede haber complicaciones trombóticas, en particular trombosis venosas. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis de trombosis en el contexto de intervenciones quirúrgicas en pacientes que sufren de cáncer. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para la profilaxis de trombosis en pacientes que tienen un sistema de coagulación activado, por ejemplo en las situaciones de estimulación descritas.

Por tanto, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la prevención y el tratamiento de tromboembolias cardíogenas tales como, por ejemplo, isquemias cerebrales, accidentes cerebrovasculares y tromboembolias sistémicas e isquemias, en pacientes con arritmias cardíacas agudas, intermitentes o persistentes tales como, por ejemplo, fibrilación auricular, y en pacientes que experimentan cardioversión, además en pacientes con enfermedades en válvulas cardíacas o con prótesis valvulares.

Además son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y la prevención de una coagulación intravascular diseminada (DIC), que puede producirse entre otras cosas en el contexto de una septicemia, sin embargo también como consecuencia de intervenciones quirúrgicas, enfermedades tumorales, quemaduras u otras lesiones y mediante microtrombosis puede conducir a graves daños de órganos.

Las complicaciones tromboembólicas se producen además en caso de anemias hemolíticas microangiopáticas y mediante contacto de la sangre con superficies extrañas al cuerpo en el contexto de circulaciones sanguíneas extracorpóreas, tal como por ejemplo la hemodiálisis, ECMO (“*extracorporeal membrane oxygenation*”), LVAD (“*left ventricular assist device*”) y procedimientos similares, fistulas AV, endoprótesis vascular así como prótesis valvulares.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en consideración para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que involucran la formación de microcoágulos o bien depósitos de fibrina en vasos sanguíneos cerebrales que pueden conducir a enfermedades de demencia tales como la demencia vascular o enfermedad de Alzheimer. Aquí, el coágulo puede contribuir a la enfermedad tanto mediante oclusiones como mediante la unión de otros factores relevantes de la enfermedad.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en consideración en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades donde, además del componente pro-coagulante, también el componente pro-inflamatorio cumple una función esencial. La potenciación mutua de la coagulación y la inflamación se puede prevenir en particular mediante los compuestos de acuerdo con la invención y por tanto se puede reducir de forma

- decisiva la probabilidad de una complicación trombótica. A este respecto pueden contribuir tanto el componente inhibidor del factor XIa (a través de la inhibición de la producción de trombina) como también el componente inhibidor de PK a la acción anticoagulante y antiinflamatoria (por ejemplo por medio de bradicinina). Por tanto se puede considerar entre otras cosas el tratamiento y/o la profilaxis, en el contexto de enfermedades vasculares
- 5 ateroscleróticas, inflamaciones en el contexto de enfermedades reumáticas del sistema locomotor, enfermedades inflamatorias del pulmón, tales como por ejemplo fibrosis pulmonar, enfermedades inflamatorias del riñón, tales como por ejemplo glomerulonefritis, enfermedades inflamatorias del intestino, tales como por ejemplo enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o enfermedades que pueden estar presentes en el contexto de una enfermedad diabética subyacente, tales como por ejemplo retinopatía diabética o bien nefropatía.
- 10 En el caso de la progresión de enfermedades intestinales inflamatorias crónicas (CED) tienen entre otras cosas las cininas generadas por medio de la calicreína plasmática un papel fundamental. Su acción pro-inflamatoria a través de la activación de receptores de bradicinina induce y potencia el desarrollo de la enfermedad. Los estudios en pacientes con enfermedad de Crohn muestran una correlación entre la concentración de calicreína en el epitelio intestinal y el grado de la inflamación intestinal. Una activación del sistema de calicreína-cinina se observó
- 15 igualmente en estudios experimentales con animales. Una inhibición de la síntesis de bradicinina mediante inhibidores de calicreína podría usarse según esto también para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades intestinales inflamatorias crónicas.
- Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para inhibir el desarrollo de tumores y la formación de metástasis, y además para la profilaxis y/o el tratamiento de complicaciones tromboembólicas, tales como, por ejemplo, tromboembolias venosas, en pacientes con tumor, en particular los que se someten a intervenciones quirúrgicas importantes o a quimioterapia o radioterapia.
- 20 Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en consideración también para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertensión pulmonar.
- En el contexto de la presente invención, el término "hipertensión pulmonar" incluye hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del hemicardio izquierdo, hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxia e hipertensión pulmonar debida a tromboembolias crónicas (CTEPH).
- 25 La "hipertensión arterial pulmonar" comprende hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH), inicialmente denominada también hipertensión pulmonar primaria), hipertensión arterial pulmonar familiar (FPAH) e hipertensión arterial pulmonar asociada (APAH), la cual está asociada con collagenosis, derivación pulmonar-sistémica congénita, hipertensión portal, infecciones por VIH, la ingestión de ciertas drogas y medicamentos, con otras enfermedades (enfermedades de la glándula tiroidea, enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, teleangiectasia hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía), con enfermedades que tienen una contribución capilar/venosa significativa, tales como enfermedad pulmonar-venosa oclusiva y hemangiomatosis pulmonar-capilar, y además hipertensión pulmonar persistente de neonatos.
- 30 La hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del hemicardio izquierdo comprende la enfermedad de la aurícula o el ventrículo izquierdo y defectos en la válvula mitral o aorta.
- La hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxia comprende enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de apnea del sueño, hipoventilación alveolar, mal de las alturas crónico y defectos inherentes.
- 35 La hipertensión pulmonar debida a tromboembolias crónicas (CTEPH) comprende la oclusión tromboembólica de las arterias pulmonares proximales, la oclusión tromboembólica de las arterias pulmonares distales y las embolias pulmonares no trombóticas (tumor, parásitos, cuerpos extraños).
- Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de hipertensión pulmonar asociada con sarcoidosis, histiocitosis X y linfangiomatosis.
- 45 Además, las sustancias de acuerdo con la invención se tienen en consideración también para el tratamiento de fibrosis pulmonar y hepática.
- Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en consideración también para el tratamiento y/o la profilaxis de la coagulación intravascular diseminada en el contexto de una enfermedad infecciosa, y/o del síndrome inflamatorio sistémico (SIRS), disfunción orgánica septicémica, insuficiencia orgánica septicémica e insuficiencia multiorgánica, síndrome disneico agudo (SDA), lesión aguda del pulmón (ALI), choque septicémico y/o insuficiencia orgánica septicémica.
- 50 En el curso de una infección, puede haber una activación generalizada del sistema de coagulación ("coagulación intravascular diseminada" o "coagulopatía de consumo", denominada a continuación como "DIC") con microtrombosis en varios órganos y complicaciones hemorrágicas secundarias. Además, puede haber daño endotelial con aumento de permeabilidad de los vasos y filtración de fluidos y proteínas dentro del lumen extravasal.
- 55

En el transcurso posterior puede haber insuficiencia de un órgano (por ejemplo insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, déficit del sistema nervioso central e insuficiencia cardiovascular) o insuficiencia multiorgánica.

- 5 En el caso de DIC, hay una activación masiva del sistema de coagulación en la superficie de las células endoteliales dañadas, las superficies de cuerpos extraños o del tejido extravascular lesionado. Como consecuencia, hay coagulación en pequeños vasos de varios órganos con hipoxia y posterior disfunción orgánica. Un efecto secundario es el consumo de factores de coagulación (por ejemplo factor X, protrombina y fibrinógeno) y plaquetas, que reduce la capacidad de coagulación de la sangre y pueden producirse hemorragias graves.

- 10 Los compuestos de acuerdo con la invención, que inhiben calicreína plasmática sola o en combinación con factor Xla, se tienen en consideración adicionalmente para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en cuyo desarrollo está implicada la calicreína plasmática. Adicionalmente a la actividad anticoagulante, la calicreína plasmática representa una importante proteasa que libera bradicinina, que por consiguiente conduce entre otras cosas al aumento de la permeabilidad endotelial. Los compuestos pueden usarse, por consiguiente, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, que van acompañadas de formaciones de edema, tal como por
15 ejemplo enfermedades oftalmológicas, en particular la retinopatía diabética o el edema macular o el angioedema hereditario.

- A las "enfermedades oftalmológicas" en el sentido de la presente invención pertenecen en particular enfermedades tal como retinopatía diabética, edema macular diabético (*diabetic macular edema*, DME), edema macular, edema macular asociado con oclusión venosa retiniana, degeneración macular asociada a la edad (AMD),
20 neovascularización coroidea (CNV), membranas neovasculares coroides (CNVM), edema macular cistoide (*cystoid macula edema*, CME), membranas epiretinales (ERM) y perforaciones de la mácula, neovascularización coroidea asociada a miopía, estrias angioides o bien vasculares (*angioid streaks*, *vascular streaks*), desprendimiento de retina, alteraciones atróficas de epitelio pigmentario de la retina, alteraciones hipertróficas del epitelio pigmentario de la retina, oclusión venosa retiniana, oclusión venosa retiniana coroidea, retinitis pigmentosa, enfermedad de
25 Stargardt, retinopatía del prematuro, glaucoma, enfermedades inflamatorias del ojo tal como por ejemplo uveitis, escleritis o endoftalmitis, cataratas, anomalías de refracción tal como por ejemplo miopía, hipermetropía o astigmatismo y queratocono, enfermedades del ojo delantero tal como por ejemplo angiogénesis corneal como consecuencia de por ejemplo queratitis, trasplante de córnea o queratoplastia, angiogénesis corneal como consecuencia de hipoxia (por ejemplo al llevar mucho tiempo lentes de contacto), *Pterygium conjunctivae*, edema subcorneal y edema intracorneal.
30

- Además se tienen en cuenta los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis primaria de enfermedades trombóticas o tromboembólicas y/o enfermedades inflamatorias y/o enfermedades con elevada permeabilidad vascular en pacientes en los que las mutaciones génicas conducen a actividad reforzada de las enzimas o niveles elevados de los zimógenos y éstos se determinan mediante correspondientes
35 ensayos/mediciones de la actividad enzimática o bien concentraciones de zimógenos.

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

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

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención.

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

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

- Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para prevenir la coagulación *ex vivo*, por
50 ejemplo para la protección de órganos a ser trasplantados contra el daño del órgano originado por la formación de coágulos y para proteger al receptor del órgano contra la tromboembolia del órgano trasplantado, para conservar los hemoderivados y derivados plasmáticos, para limpiar/pretratar catéteres y otros medios auxiliares e instrumentos médicos, para recubrir las superficies sintéticas de los medios auxiliares e instrumentos médicos que se usan *in vivo* o *ex vivo* o para muestras biológicas que podrían comprender el factor Xla o calicreína plasmática.

- Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para prevenir la coagulación de la sangre *in vitro*, en particular en muestras de sangre en bancos o muestras biológicas que pueden contener el factor Xla o calicreína plasmática o las dos enzimas, que se caracteriza porque se agrega una cantidad anticoagulante efectiva del

compuesto de acuerdo con la invención.

- Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:
 - hipolipemiantes, en particular inhibidores de HMG-CoA-(3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) reductasa tales como, por ejemplo, lovastatina (Mevacor), simvastatina (Zocor), pravastatina (Pravachol), fluvastatina (Lescol) y atorvastatina (Lipitor);
 - agentes terapéuticos coronarios/vasodilatadores, en particular inhibidores de ACE (enzima convertidora de la angiotensina) tales como, por ejemplo, captopril, lisinopril, enalapril, ramipril, cilazapril, benazepril, fosinopril, quinapril y perindopril, o antagonistas del receptor AII (angiotensina II) tales como, por ejemplo, embusartan, losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, eprosartan y temisartan, o antagonistas β -adrenoceptores tales como, por ejemplo, carvedilol, alprenolol, bisoprolol, acebutolol, atenolol, betaxolol, carteolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propanolol y timolol, o antagonistas del adrenoceptor alfa-1 tales como, por ejemplo, prazosina, bunazosina, doxazosina y terazosina, o diuréticos, tales como, por ejemplo, hidroclorotiazida, furosemida, bumetanida, piretanida, torasemida, amilorida y dihidralazina, o bloqueadores del canal de calcio, tales como, por ejemplo verapamilo y diltiazem, o derivados de dihidropiridinas tales como, por ejemplo, nifedipino (Adalat) y nitrendipino (Bayotensin), o preparaciones nitro tales como, por ejemplo, 5-mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida y trinitrato de glicerol, o sustancias que originan un incremento en el guanosina monofosfato cíclico (cGMP) tales como, por ejemplo, estimuladores de guanilato ciclasa soluble, por ejemplo riociguat;
 - activadores del plasminógeno (trombolíticos/fibrinolíticos) y compuestos que promueven la trombólisis/fibrinólisis tales como inhibidores del inhibidor del activador del plasminógeno (inhibidores de PAI) o inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activado por trombina (inhibidores de TAFI) tales como, por ejemplo, activador tisular del plasminógeno (tPA, por ejemplo Actilyse®), estreptocinasa, reteplasa y urocinasa o sustancias moduladoras de plasminógeno, que conducen a un refuerzo de la formación de plasmina;
 - sustancias anticoagulantes (anticoagulantes), tales como, por ejemplo, heparina (UFH), heparinas de bajo peso molecular (NMH), tales como, por ejemplo, tinzaparina, certoparina, parnaparina, nadroparina, ardeparina, enoxaparina, reviparina, dalteparina, danaparoid, semuloparina (AVE 5026), adomiparina (M118) y EP-42675/ORG42675;
 - inhibidores directos de la trombina (DTI) tales como, por ejemplo, pradaxa (Dabigatran), atecegatran (AZD-0837), DP-4088, SSR-182289A, argatroban, bivalirudina y tanogitrán (BIBT-986 y el profármaco BIBT-1011), hirudina;
 - inhibidores directos del factor Xa tales como, por ejemplo, rivaroxaban, apixaban, edoxaban (DU-176b), betrixaban (PRT-54021), R-1663, darexaban (YM-150), otamixaban (FXV-673/RPR-130673), letaxaban (TAK-442), razaxaban (DPC-906), DX-9065a, LY-517717, tanogitrán (BIBT-986 y el profármaco BIBT-1011), idraparinux y fondaparinux;
 - sustancias inhibidoras de la agregación plaquetaria (inhibidores de agregación plaquetaria, inhibidores de agregación trombocítica) tales como, por ejemplo, ácido acetilsalícilico (por ejemplo aspirina), antagonistas de P2Y₁₂ tales como por ejemplo ticlopidina (Ticlid), clopidogrel (Plavix), prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, antagonistas de PAR-1 tal como por ejemplo vorapaxar, antagonistas de PAR-4, antagonistas de EP3 tales como por ejemplo DG041;
 - inhibidores de la adhesión plaquetaria tales como antagonistas de GPVI y/o GPIIb tales como por ejemplo revacept o caplacizumab;
 - antagonistas del receptor del fibrinógeno (antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa) tales como, por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofiban, lamifiban, lefradafiban y fradafiban;
 - proteína C activada humana recombinante tal como, por ejemplo, Xigris o trombomodulina recombinante;
 - así como agentes antiarrítmicos;
 - inhibidores de la ruta de señalización VEGF y/o PDGF tal como por ejemplo aflibercept, ranibizumab, bevacizumab, KH-902, pegaptanib, ramucirumab, escualamina o bevasiranib, apatinib, axitinib, brivanib, cediranib, dovitinib, lenvatinib, linifanib, motesanib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, tivozanib, vandetanib, vatalanib, vargatef y E-10030;
 - inhibidores de la ruta de señalización de angiopoyetina Tie tal como por ejemplo AMG386;
 - inhibidores del receptor de tirosina cinasa Tie2;

- inhibidores de la ruta de señalización de integrina tal como por ejemplo volociximab, cilengitid y ALG1001;
- inhibidores de la ruta de señalización de PI3K-Akt-mTor tal como por ejemplo XL-147, perifosina, MK2206, sirolimus, temsirolimus y everolimus;
- 5 • corticosteroide tal como por ejemplo anecortave, betametasona, dexametasona, triamcinolona, fluocinolona y fluocinolonacetoniid;
- inhibidores de la ruta de señalización de ALK1-Smad1/5 tal como por ejemplo ACE041;
- inhibidores de ciclooxigenasa tal como por ejemplo bromfenaco y nepafenaco;
- inhibidores del sistema de calicreína-cinina tal como por ejemplo safotibant y ecallantid;
- inhibidores de la ruta de señalización de 1-fosfato de esfingosina tal como por ejemplo sonepcizumab;
- 10 • inhibidores del receptor complemento-C5a tal como por ejemplo eculizumab;
- inhibidores del receptor 5HT1a tal como por ejemplo tandospirona;
- inhibidores de la ruta de señalización de Ras-Raf-Mek-Erk; inhibidores de la ruta de señalización de MAPK; inhibidores de la ruta de señalización de FGF; inhibidores de la proliferación de células endoteliales; principios activos que inducen a la apoptosis;
- 15 • terapia fotodinámica, que está constituida por un principio activo y la acción de la luz, siendo el principio activo por ejemplo verteporfina.

20 Por "combinaciones" en el sentido de la invención se entiende no solo formas farmacéuticas que contienen todos los componentes (las denominadas combinaciones fijas), y paquetes de combinaciones que contienen los componentes separados entre sí, sino además componentes que se administran de forma simultánea o secuencial, en la medida que se empleen para la profilaxis y/o el tratamiento de la misma enfermedad. De igual modo es posible combinar dos o más principios activos entre sí, es decir, se trata a este respecto en cada caso de combinaciones de dos componentes o multicomponentes.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. A este fin, se pueden administrar de una manera adecuada, por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica, o en forma de un implante o endoprótesis vascular.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en las formas de administración adecuadas para estas vías de administración.

30 Son formas de administración adecuadas para la administración oral aquéllas que funcionan de acuerdo con el estado de la técnica y proporcionan los compuestos de acuerdo con la invención de forma rápida y/o de una manera modificada, y que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o recubrimientos que son insolubles o se disuelven de una manera retardada, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la boca, o películas/obleas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos 35 recubiertos con azúcar, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

40 La administración parenteral puede realizarse con evitación de una etapa de absorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con inclusión de una absorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral incluyen formulaciones para inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

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

50 La administración intraocular comprende por ejemplo la administración intravítrea subretinal, subescleral, intracoroidea, subconjuntival, retrobulbar y subtenónica. Para la administración intraocular son adecuadas formas de administración que funcionan según el estado de la técnica que proporcionan el principio activo de manera rápida

5 y/o modificada o bien controlada, que contienen el principio activo en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como por ejemplo inyecciones y concentrados para inyecciones (por ejemplo soluciones, suspensiones, sistemas vesiculares/coloidales, emulsiones, polvos para inyecciones (por ejemplo principio activo molido, mezclas, liofilizados, principio activo precipitado)), geles para inyecciones (preparaciones semisólidas, por ejemplo hidrogeles, hidrogeles *in-situ*) e implantes (preparaciones sólidas, por ejemplo implantes biodegradables y no biodegradables, bombas implantables).

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

10 Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (incluyendo inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizaciones nasales; comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones oftalmológicas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ej., parches), leche, pastas, espumas, polvos para espolvoreo, implantes o endoprótesis vascular.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración mencionadas. Esto se puede hacer de una manera conocida *per se*, mezclándolos con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos coadyuvantes incluyen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, tales como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

20 Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, preferentemente junto con uno o más coadyuvantes inertes no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y el uso de los mismos para los fines mencionados anteriormente.

En el caso de administración parenteral, en general se ha hallado que es ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 5 a 250 mg cada 24 horas para obtener resultados efectivos. En el caso de administración oral, la cantidad es aproximadamente de 5 a 500 mg cada 24 horas.

30 Sin embargo, puede ser necesario donde sea apropiado desviarse de las cantidades establecidas, específicamente en función del peso corporal, la vía de administración, la respuesta individual al principio activo, la naturaleza de la preparación y el momento o el intervalo en el que tiene lugar la administración.

Los porcentajes en las pruebas y en los ejemplos que siguen son, a menos que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, las relaciones de dilución y las cifras de concentración para las soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen. La indicación "p/v" significa "peso/volumen". Así, por ejemplo "10% p/v" significa: 100 ml de solución o suspensión contienen 10 g de sustancia

A) Ejemplos

Abreviaturas:

	Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
	aprox.	circa
40	d	día(s), doblete (en RMN)
	CCF	cromatografía de capa fina
	DCM	diclorometano
	DCI	ionización química directa (en EM)
	dd	doblete de dobletes (en RMN)
45	DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida
	DIEA	<i>N,N'</i> -diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
50	d. t.	de la teoría (en rendimiento)
	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
55	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución, alta presión
	HV	alto vacío
	CL-EM	cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masa
	LDA	diisopropilamida de litio

m	multiplete (en RMN)
min	minuto(s)
EM	espectroscopía de masas
RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
5 oxima	ciano(hidroxiimino)acetato de etilo
q	cuarteto o cuadruplete (en RMN)
quant.	cuantitativo
quin	quinteto (en RMN)
RP	fase inversa (en HPLC)
10 TA	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC)
s	singulete (en RMN)
sxt	sexteto (en RMN)
15 SFC	cromatografía de líquidos supercríticos (con dióxido de carbono supercrítico como fase móvil)
t	tripleto (en RMN)
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético
T3P	2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfina

20 **Procedimientos de HPLC, CL/EM y CG:**

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

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

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

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

40 **Procedimiento 5:** instrumento EM: Waters (Micromass) QM; instrumento HPLC: Agilent 1100 Serie; columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0 mm x 50 mm 3,5 micrómetros; eluyente A: 1 l de agua + 0,01 mol de carbonato de amonio, eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98 % de A → 0,2 min 98 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; horno: 40 °C; flujo: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

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

45 **Procedimiento 7:** instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; flujo constante con helio: 1,20 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 220 °C; gradiente: 60 °C, 30 °C/min → 300 °C (mantener durante 3,33 min).

50 **Procedimiento 8:** instrumento: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,3 min 90 % de A → 1,7 min 5 % de A → 3,0 min 5 % de A; horno: 50 °C; flujo: 1,20 ml/min; detección UV: 205-305 nm.

Procedimiento 9: instrumento: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; columna: Restek RTX-35MS, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; flujo constante con helio: 1,20 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 220 °C; gradiente: 60 °C, 30 °C/min → 300 °C (mantener durante 3,33 min).

55 **Procedimiento 10:** instrumento EM Waters SQD; instrumento HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8 µm; eluyente A: agua + 0,025 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,025 %

de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 98 % de A → 0,9 min 25 % de A → 1,0 min 5 % de A → 1,4 min 5 % de A → 1,41 min 98 % de A → 1,5 min 98 % de A; horno: 40 °C; flujo: 0,60 ml/min; detección UV: DAD; 210 nm.

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

Procedimiento 12: tipo de aparato EM: Thermo Scientific FT-MS; tipo de aparato UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; columna: Waters HSST3, 2,1 mm x 75 mm, C18 1,8 μ m; eluyente A: 1 l de agua + 0,01 % de ácido fórmico; eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,01 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 10 % de B → 2,5 min 95 % de B → 3,5 min 95 % de B; horno: 50 °C; flujo: 0,90 ml/min; detección UV: 210 nm/ trayectoria óptima de integración 210-300 nm.

Procedimiento 13: mediciones de CG/EM: OV-1 columna, 50 m de longitud de columna, 0,25 mm de diámetro interno, 0,25 μ m de espesor de película; se mantiene la temperatura en primer lugar durante 1 min a 50 °C, entonces se eleva con una velocidad de 10 °C/min hasta 280 °C y allí se mantiene durante 6 min de manera isotérmica; gas portador: helio con una velocidad de flujo de 2 ml/min.

Procedimiento 14: mediciones de HPLC/ESI: RP-C18 columna (150 mm x 4,6 mm) con 1 cm de columna previa, tamaño de partícula 5 μ m, tamaño de poro 300 Å; eluyente: mezclas de acetonitrilo y agua con un 1 % de ácido fórmico, la relación de mezcla se modifica a lo largo de 15 min de manera lineal desde inicialmente un 77 % de agua hasta un 77 % de acetonitrilo y se mantiene entonces durante 5 min de manera isocrática; velocidad de flujo: 1 ml/min.

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

Cuando los compuestos de acuerdo con la invención se purifican por HPLC preparativa usando los procedimientos descritos anteriormente en los cuales las fases móviles contienen aditivos, tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden obtener en forma de sal, por ejemplo, como trifluoroacetato, formiato o sal de amonio, siempre que los compuestos de acuerdo con la invención contengan una funcionalidad lo suficientemente ácida o básica. Este tipo de sal se puede convertir en la correspondiente base libre o ácido libre mediante varios procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

Si, en los intermedios de síntesis y los ejemplos de realización de la invención descritos más adelante se da un compuesto en la forma de una sal de la correspondiente base o ácido, en general no se conoce la composición estequiométrica exacta de esta sal como se ha obtenido mediante el respectivo procedimiento de preparación y/o purificación. A menos que se especifique en más detalle, las adiciones a los nombres y fórmulas estructurales, tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio" o "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺" no se deben entender de forma estequiométrica en el caso de estas sales, sino que solo tienen carácter descriptivo con respecto a los componentes formadores de sales contenidos en las mismas.

Esto se aplica de igual manera si los intermedios de síntesis y los ejemplos de realización o las sales de los mismos se obtuvieron mediante los procedimientos de preparación y/o purificación descritos en la forma de solvatos, por ejemplo hidratos, cuya composición estequiométrica (si es de un tipo definido) no se conoce.

Compuestos de partida

Procedimiento general 1A: acoplamiento de amida con HATU/DIEA

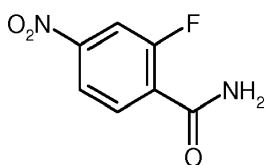
Una solución del correspondiente ácido carboxílico (1,0 eq.) en dimetilformamida (7-15 ml/mmol) se mezcló bajo argón a TA con la amina (1,1-1,2 eq.), con *N,N*-diisopropiletilamina (2,2 eq.) y una solución de HATU (1,2 eq.) en por ejemplo dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a TA. Tras la adición de agua/acetato de etilo y separación de fases se lavó la fase orgánica con agua y con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó a continuación o bien por medio de cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o de RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Procedimiento general 2A: acoplamiento de amida con T3P/DIEA

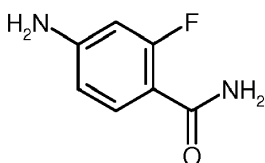
Una solución de ácido carboxílico y de la correspondiente amina (1,1-1,5 eq.) en dimetilformamida (0,15-0,05 mmol) se mezcló bajo argón a 0 °C o TA gota a gota con *N,N*-diisopropiletilamina (3 eq.) y anhídrido de ácido propilfosfónico (T3P, al 50 % en dimetilformamida o en acetato de etilo, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA y a continuación se concentró a vacío. Tras adición de agua/acetato de etilo y separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó a continuación o bien por medio de cromatografía ultrarrápida (mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Procedimiento general 3A: acoplamiento de amida con T3P/piridina

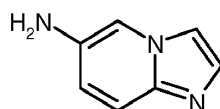
Una solución del correspondiente ácido carboxílico (1 eq.) y de la correspondiente amina (1,1-1,5 eq.) en piridina (aprox. 0,1-0,2 M) se calentó hasta de 60 a 90 °C y se mezcló gota a gota con T3P (al 50 % en dimetilformamida o acetato de etilo, 1,5-4 eq.). Como alternativa se añadió T3P (al 50 % en dimetilformamida o acetato de etilo, 1,5-4 eq.) gota a gota a TA y entonces se agitó a TA o se calentó hasta de 50 a 90 °C. Tras de 1 a 20 h se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de tampón acuosa (pH=5), con solución acuosa, saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó eventualmente a continuación o bien por medio de cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Ejemplo 1.1A**2-Fluoro-4-nitrobenzamida**

Una solución de 5,00 g (27,0 mmol) de ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico y 2,29 g (29,7 mmol, 1,1 eq.) de acetato de amonio en 50 ml dimetilformamida se mezcló bajo argón a 0 °C con 14,1 ml (81,0 mmol, 3 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina y 47,3 ml (81,0 mmol, 3 eq.) de una solución de T3P (al 50 % en dimetilformamida) y a continuación se agitó durante 3,5 h a TA y durante 3 h a 60 °C. Tras adición adicional de 7,1 ml (40,5 mmol, 1,5 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina y 23,7 ml (40,5 mmol, 1,5 eq.) de una solución de T3P (al 50 % en dimetilformamida) se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA y se concentró a vacío. El residuo se mezcló con agua y acetato de etilo y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 1,06 g (21 % d. t.)
LC/MS [Método 3]: TR = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 185 (M+H)⁺.

Ejemplo 1.1B**4-Amino-2-fluorobenzamida**

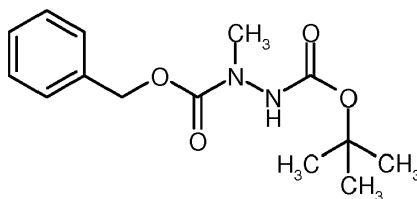
Una solución de 1,11 g (5,88 mmol) de 2-fluoro-4-nitrobenzamida en 60 ml de etanol se hidrogenó en presencia de 111 mg de paladio (al 10 % sobre carbón activo) durante 4 h a TA y presión normal. A continuación se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y el residuo se lavó con etanol. Los filtrados combinados se concentraron a vacío. El residuo se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 860 mg (95 % d. t.)
LC/MS [Método 5]: TR = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 155 (M+H)⁺.

Ejemplo 1.2A**Imidazo[1,2-a]piridin-6-amina**

Una solución de 600 mg (3,68 mmol) de 6-nitroimidazo[1,2-a]piridina en 30 ml de etanol se hidrogenó en presencia de 60 mg de paladio (al 10 % sobre carbón activo) durante la noche a TA y presión normal. A continuación se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y el residuo se lavó con etanol. Los filtrados combinados se concentraron a vacío y se secaron. El producto bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Rendimiento: 512 mg (cuant.)

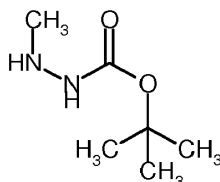
LC/MS [Método 5]: TR = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 134 (M+H)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,72-7,62 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,83 (s, 2H).

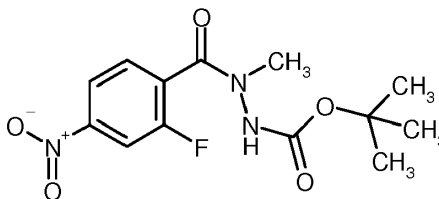
Ejemplo 1.3A1-Metilhidrazin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-*terc*-butilo

Una solución de 14,2 g (78,8 mmol) de 1-metilhidrazincarboxilato de bencilo en 100 ml de propan-2-ol se mezcló a TA con 20,6 g (94,6 mmol, 1,2 eq.) de dicarbonato de di-*terc*-butilo en 42 ml de diclorometano y se agitó durante 24 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Tras la separación de fases se secó la fase orgánica (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-60, mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 24,8 g (80 % de pureza, 90 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 1,00 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 279 (M-H)⁻.

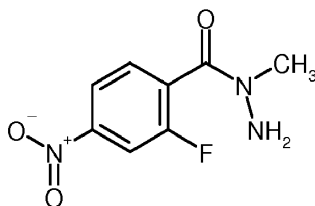
Ejemplo 1.3B2-Metilhidrazincarboxilato de *terc*-butilo

Una solución de 24,8 g (80 % de pureza, 70,8 mmol) de 1-metilhidrazin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-*terc*-butilo en 500 ml de etanol se hidrogenó en presencia de 1,24 g de paladio (al 10 % sobre carbón activo) a TA y presión normal. A continuación se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío y se secó. Rendimiento: 12,3 g (48 % de pureza, 57 % d. t.)

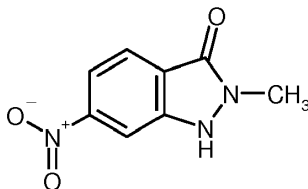
Ejemplo 1.3C2-(2-Fluoro-4-nitrobenzoil)-2-metilhidrazincarboxilato de *terc*-butilo

Una solución de 9,1 g (49,3 mmol, 1,2 eq.) de ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico en 200 ml de dimetilformamida se mezcló bajo argón a TA con 17,1 g (53,4 mmol, 1,3 eq.) de fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilaminometil y 21,4 ml (123,1 mmol, 3,0 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agitó durante 20 min a TA. Una solución de 12,5 g (48 % de pureza, 41 mmol) de 2-metilhidrazincarboxilato de *terc*-butilo en 50 ml de dimetilformamida se añadió a esto y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a TA. Se separó dimetilformamida a vacío. Tras adición de agua/acetato de etilo y separación de fases se lavó la fase orgánica con ácido cítrico acuoso al 10 % y con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-60, mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 8,35 g (65 % d. t.)

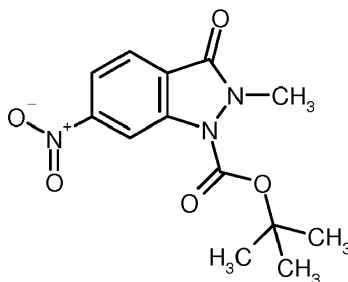
LC/MS [Método 1]: TR = 0,91 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 312 (M-H)⁻,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,78 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

Ejemplo 1.3D2-Fluoro-*N*-metil-4-nitrobenzohidrazida

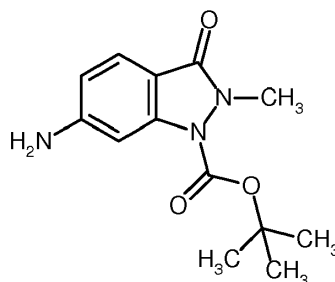
- 5 Una solución de 3,6 g (11,5 mmol) de 2-(2-fluoro-4-nitrobenzoil)-2-metilhidrazincarboxilato de *tert*-butilo en 57 ml de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa, saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a vacío. Rendimiento: 2,0 g (81 % d. t.)
LC/MS [Método 1]: TR = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 214 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,09 (m, 2H), 7,61 (dd, 1H), 3,2 (s, 3H).

10 **Ejemplo 1.3E**2-Metil-6-nitro-1,2-dihidro-3*H*-indazol-3-ona

- 15 Una solución de 2,4 g (10,9 mmol) de 2-fluoro-*N*-metil-4-nitrobenzohidrazida en 25 ml de dimetilformamida se mezcló a TA con 6,6 ml (37,9 mmol, 3,5 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se suspendió en acetato de etilo. El sólido precipitado se filtró y se secó a vacío. Rendimiento: 595 mg (28 % d. t.)
LC/MS [Método 1]: TR = 0,49 min; MS (ESIpos): m/z = 194 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,14 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 3,48 (s, 3H).

Ejemplo 1.3F20 2-Metil-6-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 25 Una solución de 595 mg (3,0 mmol) de 2-metil-6-nitro-1,2-dihidro-3*H*-indazol-3-ona en 25 ml de propan-2-ol se mezcló a TA con una solución de 0,8 g (3,7 mmol, 1,2 eq.) de dicarbonato de di-*tert*-butilo en 6 ml de diclorometano y se agitó durante 12 h a TA. Para la mejor solubilidad de la mezcla de reacción se añadieron 6 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se mezcló con otros 4 eq. de dicarbonato de di-*tert*-butilo, se agitó durante 24 h a TA y a continuación se diluyó con diclorometano y agua. Tras la separación de fases se secó la fase orgánica (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-60, mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 720 mg (80 % d. t.)
LC/MS [Método 1]: TR = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 194 (M+H-Boc)⁺,
30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,62 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,63 (s, 9H).

Ejemplo 1.3G6-Amino-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

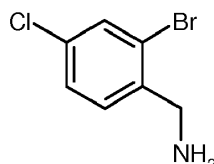
Una solución de 715 mg (2,4 mmol) de 2-metil-6-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo en 30 ml de etanol se hidrogenó en presencia de 52 mg de paladio (al 10 % sobre carbón activo) a TA y presión normal. A continuación se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío y se secó. Rendimiento: 668 mg (cuant.)

LC/MS [Método 1]: TR = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 264 (M+H)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,36 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,21 (s, 2H), 1,58 (s, 9H).

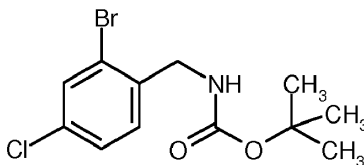
Ejemplo 2.1A

1-(2-Bromo-4-clorofenil)metanoamina



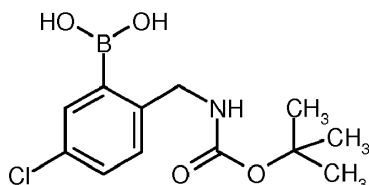
Una solución de 5,00 g (23,1 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzonitrilo en 200 ml de THF se mezcló con enfriamiento con baño de hielo con 23,1 ml (46,2 mmol) de hidruro de aluminio y litio (2 M en THF) gota a gota y se agitó posteriormente durante 2 h a de 0 a 4 °C. A continuación se añadieron gota a gota cuidadosamente de manera sucesiva 2 ml de agua, 2 ml de solución acuosa al 20 % de hidróxido de sodio y 6 ml de agua. Se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó posteriormente durante 1 h. El precipitado se separó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró con presión reducida. Rendimiento: 3,52 g (53 % de pureza, 37 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 0,42 min; MS (ESIpos): m/z = 222 (M+H)⁺.

Ejemplo 2.1B(2-Bromo-4-clorobencil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 3,52 g (53 % de pureza, 8,46 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)metanoamina en 17 ml de THF se añadieron 1,98 g (9,05 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo disueltos en 17 ml de tetrahidrofurano y la solución de reacción resultante se calentó durante la noche con reflujo. Se añadieron otros 3,69 g (16,9 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo y se calentó durante 48 h con reflujo. La reacción se finalizó mediante adición de solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, y se extrajo tres veces con metil-*terc*-butiléter. Las fases orgánicas, combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 1,63 g (60 % d. t.)

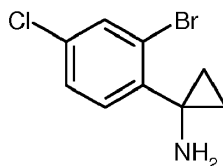
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,73 (d, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 4,13 (d, 2H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 2.1CÁcido (2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil)-5-clorofenil)bórico

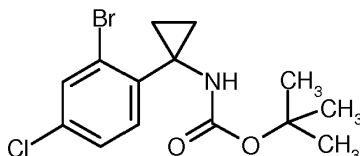
- Se destilaron conjuntamente 1,63 g (5,08 mmol) de (2-bromo-4-clorobencil)carbamato de *tert*-butilo tres veces con en cada caso 30 ml de tolueno y a continuación se secaron a alto vacío durante 1 h. A continuación se mezcló una solución de este (2-bromo-4-clorobencil)carbamato de *tert*-butilo en 50 ml de tetrahidrofurano bajo argón a -78 °C gota a gota con 3,18 ml (5,08 mmol, 1,0 eq.) de una solución de metil-litio (1,6 M en dietiléter), se agitó durante 30 min, se mezcló con 2,03 ml (5,08 mmol, 1,0 eq.) de una solución de *n*-butil-litio (2,5 M en *n*-hexano), se agitó durante 30 min y finalmente se mezcló con 570 µl (5,08 mmol, 1,0 eq.) de borato de trimetilo. Tras finalizar la adición se dejó llegar la mezcla de reacción hasta TA, se agitó posteriormente durante 1 h a TA y a continuación se mezcló con enfriamiento con baño de hielo gota a gota con 50 ml de una solución acuosa, saturada de cloruro de amonio. Se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. Rendimiento: 1,27 g (50 % de pureza, 44 % d. t.)
- LC/MS [Método 1]: TR = 0,90 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 284 (M-H).

Ejemplo 2.2A

1-(2-Bromo-4-clorofenil)ciclopropanoamina



- Se evaporaron conjuntamente 4,00 g (18,5 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzonitrilo tres veces con 10 ml de tolueno y se secó el residuo durante la noche a alto vacío. El residuo se suspendió en 90 ml de dietiléter, se mezcló con 5,59 ml (20,3 mmol) de tetra-*iso*-propilato de titanio y se enfrió hasta -65 °C. A continuación se añadieron 20,3 ml (40,7 mmol) de solución de cloruro de etilmagnesio (2 M en dietiléter) y se agitaron posteriormente durante 10 min a -65 °C y durante 1 h a temperatura ambiente.
- Finalmente se añadieron gota a gota 4,68 ml (36,9 mmol) de complejo de trifluoruro de boro-dietiléter y se agitó posteriormente la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 250 ml de solución acuosa al 10 % de hidróxido de sodio y 100 ml de dietiléter y se agitó posteriormente durante 1 h. Se filtró a través de Celite, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de dietiléter. Las fases orgánicas, combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. Rendimiento: 2,78 g (64 % de pureza, 39 % d. t.)
- LC/MS [Método 3]: TR = 1,44 min; MS (ESI^{pos}): m/z = 248 (M+H)⁺.

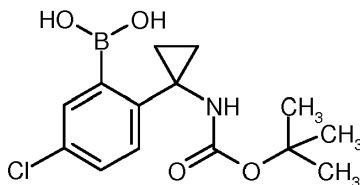
Ejemplo 2.2B[1-(2-Bromo-4-clorofenil)ciclopropil]carbamato de *tert*-butilo

- A una solución de 2,78 g (64 % de pureza, 7,22 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)ciclopropanoamina en 72 ml de diclorometano se añadieron a temperatura ambiente 2,64 ml (15,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 2,68 g (12,3 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo y se agitó posteriormente durante la noche. La solución de reacción se diluyó con 50 ml de agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo una vez con 50 ml de diclorometano y las fases orgánicas, combinadas se lavaron con 50 ml de solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 1,27 g (51 % d. t.)

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,70-7,37 (m, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,14-0,96 (m, 4H).

Ejemplo 2.2C

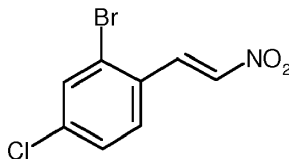
Ácido (2-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}-5-clorofenil)bórico



- 5 Se destilaron conjuntamente 1,27 g (3,66 mmol) de [1-(2-bromo-4-clorofenil)ciclopropil]carbamato de *tert*-butilo tres veces con en cada caso 30 ml de tolueno y a continuación se secaron a alto vacío durante 1 h. A continuación se mezcló una solución de este [1-(2-bromo-4-clorofenil)ciclopropil]carbamato de *tert*-butilo en 40 ml de tetrahidrofurano bajo argón a -78 °C gota a gota con 2,29 ml (3,66 mmol, 1,0 eq.) de una solución de metil-litio (1,6 M en dietiléter), se agitó durante 30 min, se mezcló con 1,47 ml (3,66 mmol, 1,0 eq.) de una solución de *n*-butil-litio (2,5 M en *n*-hexano), se agitó durante 30 min y finalmente se mezcló con 411 μl (3,66 mmol, 1,0 eq.) de borato de trimetilo. Tras finalizar la adición se dejó llegar la mezcla de reacción hasta TA, se agitó posteriormente durante 1 h a TA y a continuación se mezcló con enfriamiento con baño de hielo gota a gota con 50 ml de una solución acuosa, saturada de cloruro de amonio. Se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. Rendimiento: 0,99 g (68 % de pureza, 59 % d. t.)
- 15 LC/MS [Método 1]: TR = 0,98 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 310 (M-H)⁻.

Ejemplo 2.3A

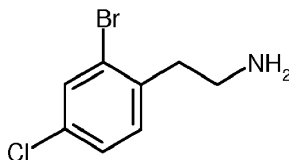
2-Bromo-4-cloro-1-[2-nitroetenil]benceno



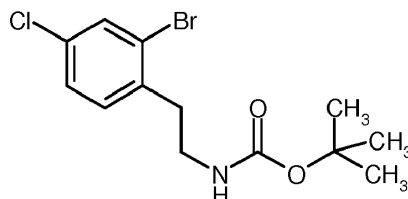
- 20 Se disolvieron inicialmente 6,83 g (31,1 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzaldehído y 5,52 g (71,6 mmol) de acetato de amonio en 78 ml de ácido acético. A continuación se añadieron 4,80 ml (88,7 mmol) de nitrometano y se calentó la mezcla de reacción durante 90 min con reflujo. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se mezcló con 80 ml de agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con agua y solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida.
- 25 Rendimiento: 6,86 g (82 % d. t.)
- ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8,29 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H).

Ejemplo 2.3B

2-(2-Bromo-4-clorofenil)etanoamina

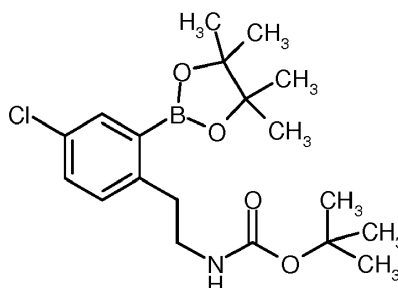


- 30 A una solución de 38,1 ml (76,2 mmol) de borohidruro de litio (2 M en THF) en 200 ml de THF se añadieron gota a gota rápidamente a temperatura ambiente 19,3 ml (152 mmol) de clorotrimetilsilano y a continuación se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción resultante se desgasificó, se añadió gota a gota una solución de 5,00 g (19,0 mmol) de 2-bromo-4-cloro-1-[2-nitroetenil]benceno en THF y se calentó durante 2 h con reflujo. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se finalizó la reacción mediante adición de 50 ml de metanol. El disolvente se separó con presión reducida, se mezcló el residuo con 50 ml de solución acuosa al 20 % de hidróxido de potasio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. Rendimiento: 4,06 g (72 % de pureza, 65 % d. t.)
- 35 LC/MS [Método 1]: TR = 0,53 min; MS (ESI^{pos}): m/z = 236 (M+H)⁺.

Ejemplo 2.3C[2-(2-Bromo-4-clorofenil)etil]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de 4,05 g (72 % de pureza, 12,4 mmol) de 2-(2-bromo-4-clorofenil)etanoamina en 100 ml de THF se añadieron con enfriamiento con baño de hielo 2,85 g (13,1 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo y 152 mg (1,24 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. Se calentó de manera espontánea hasta temperatura ambiente y se agitó posteriormente durante 1 h. A continuación se separó el disolvente con presión reducida, se suspendió el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 2,53 g (61 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 334 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,70 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 3,15 (dt, 2H), 2,80 (t, 2H), 1,35 (s, 9H).

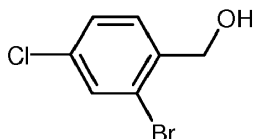
Ejemplo 2.3D{2-[4-Cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo

Se dispusieron 1,04 g (3,11 mmol) de [2-(2-bromo-4-clorofenil)etil]carbamato de *tert*-butilo en 15,6 ml de 1,2-dimetoxietano y se desgasificó la solución resultante. A continuación se añadieron 868 mg (3,42 mmol) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis-1,3,2-dioxaborolano, 610 mg (6,22 mmol) de acetato de potasio y 254 mg (311 μmol) de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocendicloropaladio(II) y se agitó la mezcla de reacción durante 8 h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, las tortas de filtro se lavaron posteriormente con diclorometano y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 363 mg (82 % de pureza, 25 % d. t.) y 580 mg (78 % de pureza, 38 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 1,41 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 380 (M-H)⁻.

Ejemplo 2.4A

(2-Bromo-4-clorofenil)metanol



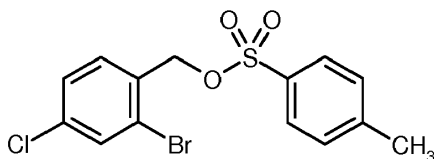
En un matraz calentado se mezcló una solución de 10,0 g (44,2 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzaldehído en 90 ml de metanol bajo argón y con enfriamiento con baño de hielo en porciones con 836 mg (22,1 mmol) de borohidruro de sodio y se agitó durante 1 h con enfriamiento con baño de hielo. Tras adición de 200 ml de agua se separó el metanol a vacío. La fase acuosa se extrajo tres veces con en cada caso 80 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a vacío. Rendimiento: 7,75 g (79 % d. t.)

GC/MS [Método 9]: TR = 4,91 min; MS: m/z = 220 (M)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 5,51 (t, 1H), 4,48 (d, 2H).

Ejemplo 2.4B

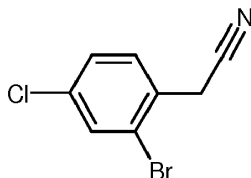
2-Bromo-4-clorobencil-4-metilbencenosulfonato



- 5 Una solución de 7,75 g (35,0 mmol) de (2-bromo-4-clorofenil)metanol en 100 ml de tetrahidrofurano se mezcló bajo argón y con enfriamiento con baño de hielo con 9,82 g (175,0 mmol, 5,0 eq.) de hidróxido de potasio (previamente secado y molido) y a continuación gota a gota con una solución de 8,17 g (42,0 mmol, 1,2 eq.) de cloruro de ácido *para*-toluenosulfónico en 65 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min con enfriamiento con baño de hielo, tras separar el baño de hielo se dejó llegar a continuación hasta TA y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró en un rotavapor a vacío (con < 35 °C de temperatura de baño de agua). El
- 10 residuo se evaporó conjuntamente tres veces con hexano (10 ml y dos veces 15 ml), se secó a alto vacío y se usó sin purificación adicional (almacenamiento en el frigorífico). Rendimiento: 14,20 g (75 % de pureza, 81 % d. t.)

Ejemplo 2.4C

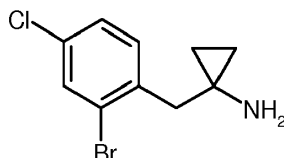
(2-Bromo-4-clorofenil)acetonitrilo



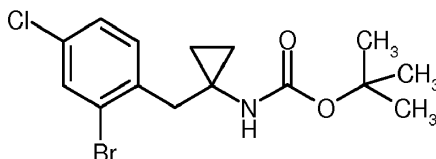
- 15 Una solución de 14,20 g (75 % de pureza, 28,3 mmol) de 2-bromo-4-clorobencil-4-metilbencenosulfonato en 142 ml de acetonitrilo se mezcló bajo argón a TA en porciones con 6,83 g (104,9 mmol, 3,7 eq.) de cianuro de potasio y se agitó durante 60 h a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se evaporó conjuntamente varias veces con hexano y a continuación se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (120 g gel de sílice, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 3,10 g (47 % d. t.)
- 20 GC/MS [Método 9]: TR = 5,29 min; MS: m/z = 230 (M)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,87 (d, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 4,09 (s, 2H).

Ejemplo 2.4D

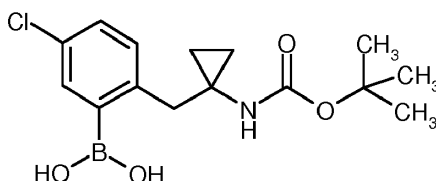
1-(2-Bromo-4-clorobencil)ciclopropanoamina



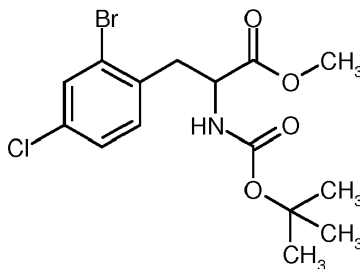
- 25 Se destilaron conjuntamente 3,49 g (15,1 mmol) de (2-bromo-4-clorofenil)acetonitrilo tres veces con tolueno y a continuación se secó a alto vacío durante la noche. Este residuo se suspendió en 100 ml de dietiléter y la solución se mezcló bajo argón a TA con 4,4 ml (15,9 mmol, 1,05 eq.) de *iso*-propilato de titanio(IV) y se agitó durante 5 min a TA. A continuación se mezcló la mezcla de reacción gota a gota con 10,1 ml (30,3 mmol, 2,0 eq.) de una solución de bromuro de etilmagnesio (3 M en dietiléter), se agitó durante 30 min a TA, se mezcló rápidamente con 3,8 ml (30,3 mmol, 2,0 eq.) de complejo de trifluoruro de boro-dietiléter y se agitó durante otros 60 min a TA. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de 250 ml de una solución acuosa al 10 % de hidróxido de sodio y 100 ml de dietiléter y se filtró a través de Celite. Tras la separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con en cada caso 50 ml de dietiléter. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron, se concentraron a vacío y se hicieron reaccionar sin purificación adicional (almacenamiento en el frigorífico).
- 30 Rendimiento: 3,88 g (45 % de pureza, 44 % d. t.)
- 35 LC/MS [Método 3]: TR = 1,56 min; MS (ESIpos): m/z = 260 (M+H)⁺.

Ejemplo 2.4E[1-(2-Bromo-4-clorobencil)ciclopropil]carbamato de *tert*-butilo

Una solución de 3,88 g (45 % de pureza, 6,7 mmol) de 1-(2-bromo-4-clorobencil)ciclopropanoamina en 94 ml de diclorometano se mezcló con 2,5 ml (14,1 mmol, 2,1 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina y 2,5 g (11,4 mmol, 1,7 eq.) de dicarbonato de di-*tert*-butilo y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con en cada caso 100 ml de agua. La fase acuosa se volvió a extraer una vez con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 1,03 g (43 % d. t.)
 LC/MS [Método 1]: TR = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 360 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,70 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 2,94 (s, 2H), 1,34 (s, 9H), 0,80-0,60 (m, 4H).

Ejemplo 2.4FÁcido [2-({1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}metil)-5-clorofenil]bórico

Se destilaron conjuntamente 7,21 g (20,0 mmol) de [1-(2-bromo-4-clorobencil)ciclopropil]carbamato de *tert*-butilo tres veces con en cada caso 60 ml de tolueno y se secaron a alto vacío durante la noche. A continuación se mezcló una solución de este [1-(2-bromo-4-clorobencil)ciclopropil]carbamato de *tert*-butilo en 200 ml de tetrahidrofurano bajo argón a -78 °C gota a gota con 12,5 ml (20,0 mmol, 1,0 eq.) de una solución de metil-litio (1,6 M en dietiléter), se agitó durante 30 min, se mezcló con 8,0 ml (20,0 mmol, 1,0 eq.) de una solución de *n*-butil-litio (2,5 M en *n*-hexano), se agitó durante 30 min y finalmente se mezcló con 2,2 ml (20 mmol, 1,0 eq.) de borato de trimetilo. Tras finalizar la adición se dejó llegar la mezcla de reacción hasta TA, se agitó posteriormente durante 1 h a TA y a continuación se mezcló con enfriamiento con baño de hielo gota a gota con 210 ml de una solución acuosa, saturada de cloruro de amonio. Las sales precipitadas se filtraron y se lavaron con acetato de etilo. Los filtrados combinados se extrajeron tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se secó a alto vacío y se almacenó bajo argón. Rendimiento: 6,5 g (81 % de pureza, 81 % d. t.)
 LC/MS [Método 1]: TR = 0,91 min; MS (ESIneg): m/z = 324 (M-H)⁻.

Ejemplo 2.5A2-Bromo-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-clorofenilalaninato de metilo (racemato)

Una solución de 47,8 ml (318 mmol, 2 eq.) de *N,N,N',N'*-tetrametiletano-1,2-diamina y 44,5 ml (318 mmol, 2 eq.) de *N*-isopropilpropano-2-amina (32,0 g, 318 mmol, 2 eq.) en 600 ml de tetrahidrofurano se mezcló bajo argón a -78 °C gota a gota con 127 ml (318 mmol, 2 eq.) de una solución de *n*-butil-litio en hexano (2,5 M) y se agitó durante 20 min a -78 °C. La mezcla de reacción se mezcló entonces gota a gota con una solución de 30 g (159 mmol, 1 eq.) de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicinato de metilo en 25 ml de tetrahidrofurano, manteniéndose la temperatura interna por debajo de -70 °C, y se agitó durante otros 60 min a esta temperatura. A continuación se añadió una solución de 45 g

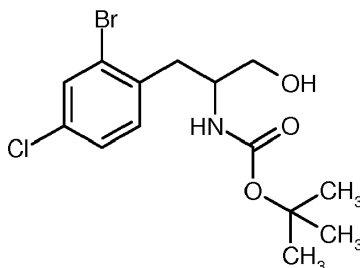
(158 mmol, 1 eq.) de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenceno en 40 ml de tetrahidrofurano gota a gota, manteniéndose la temperatura interna por debajo de -69 °C. La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h a por debajo de -78 °C, a continuación se dejó llegar hasta -20 °C y se extinguió con 600 ml de solución acuosa, saturada de cloruro de amonio. Tras adición de acetato de etilo y separación de fases se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron dos veces con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron en la mayor parte a vacío hasta una presión de 10 kPa. El producto deseado cristalizó del residuo al dejar reposar durante la noche, se mezcló mediante agitación con 80 ml de etanol, se filtró y se secó a vacío. Rendimiento: 38,1 g (61 % d. t.)

GC/MS [Método 13]: TR = 23,23 min; MS: m/z = 391 (M)⁺,

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7,54 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,60 (q, 1H), 3,26 (dd, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,05 (dd, 1H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 2.5B

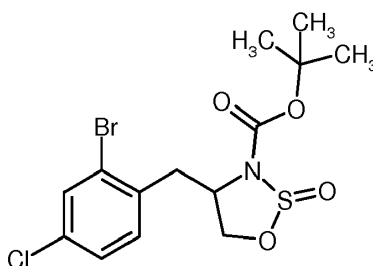
[1-(2-Bromo-4-clorofenil)-3-hidroxiopropan-2-il]carbamato de *tert*-butilo (racemato)



Una suspensión de 28,3 g (72,1 mmol, 1 eq.) 2-bromo-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-clorofenilalaninato de metilo (racemato) en 470 ml de tetrahidrofurano se mezcló a 0 °C con 3,6 g (93,7 mmol, 1,3 eq.) de hidruro de aluminio y litio, manteniéndose la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de 10 °C. Tras finalizar la adición se dejó llegar la mezcla de reacción hasta TA. Tras adición de 300 ml de tetrahidrofurano para la mejor capacidad de agitación se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 h a TA. A continuación se extinguió la mezcla de reacción mediante adición lenta de 280 ml de solución acuosa, saturada de tartrato de sodio-potasio y se agitó durante 20 min a TA. Tras la separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se suspendió en 2-metoxi-2-metilpropano, la mezcla se lavó dos veces con agua y una vez con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio y se concentró a vacío. Rendimiento: 19,8 g (75 % d. t.). El residuo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Ejemplo 2.5C

4-(2-Bromo-4-clorobencil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato-2-óxido de *tert*-butilo (mezcla de diastereómeros)

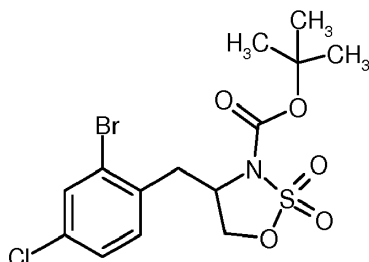


Una solución de 8,0 g (22,0 mmol, 1 eq.) de [1-(2-bromo-4-clorofenil)-3-hidroxiopropan-2-il]carbamato *tert*-butilo (racemato) en 150 ml de diclorometano se mezcló bajo argón a -60 °C gota a gota con 2,08 ml (28,7 mmol, 1,3 eq.) de cloruro de tionilo. A continuación se añadieron gota a gota 8,9 ml de piridina (110 mmol, 5 eq.), produciéndose tras la adición de pocas gotas de piridina una reacción exotérmica, aumentó la temperatura de la reacción hasta -40 °C y se enfrió de nuevo la mezcla de reacción hasta -60 °C. Tras finalizar la adición se dejó llegar la mezcla de reacción durante la noche hasta TA y se extinguió con agua. Tras adición de acetato de etilo y separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con una mezcla (1:1) de solución acuosa, saturada de cloruro de sodio y solución acuosa al 20 % de ácido cítrico y dos veces con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. Rendimiento: 7,8 g (87 % d. t.). El residuo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

HPLC/MS [Método 14]: TR = 17,3/17,6 min; MS (ESIpos): m/z = 434 (M+Na)⁺.

Ejemplo 2.5D

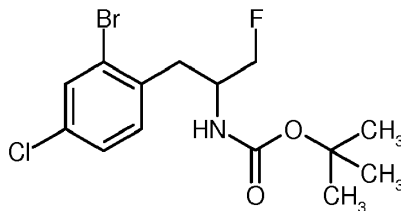
4-(2-Bromo-4-clorobencil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato-2,2-dióxido de *terc*-butilo (racemato)



Una solución de 20 g (48,9 mmol, 1 eq.) de 4-(2-bromo-4-clorobencil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato-2-óxido de *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros) en 500 ml de acetonitrilo se mezcló a 0 °C con 16,75 g (78,3 mmol, 1,6 eq.) de peryodato de sodio, 114 mg de tricloruro de rutenio y 125 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h, formándose un precipitado que se filtró a continuación. El filtrado se mezcló con 150 ml de agua y tras adición de 2-metoxi-2-metilpropano y separación de fases se extrajo la fase acuosa tres veces con 2-metoxi-2-metilpropano. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de sulfito de sodio y con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío, obteniéndose 7,5 g de material bruto. El sólido de la filtración se extrajo tres veces con 2-metoxi-2-metilpropano caliente. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de sulfito de sodio y con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío, obteniéndose 9,6 g de material bruto. Los productos brutos combinados se mezclaron mediante agitación con 30 ml de acetato de etilo, se filtraron y se secaron a vacío. Rendimiento: 9,4 g (45 % d. t.)
HPLC/MS [Método 14]: TR = 16,6 min; MS (ESIpos): m/z = 875 (2M+Na)⁺.

Ejemplo 2.5E

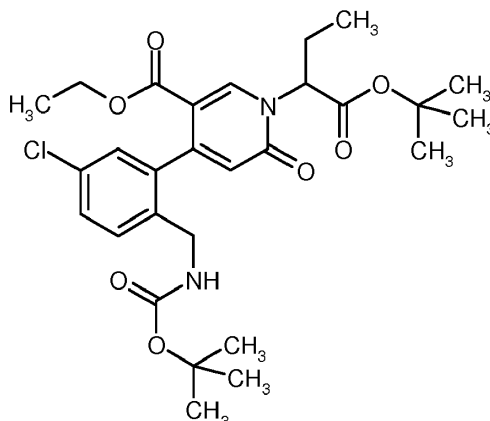
[1-(2-Bromo-4-clorofenil)-3-fluoropropan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (racemato)



Una suspensión de 9,3 g (21,8 mmol, 1 eq.) 4-(2-bromo-4-clorobencil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato-2,2-dióxido de *terc*-butilo (racemato) en 250 ml de tetrahidrofurano se mezcló con 1,8 ml (10,9 mmol, 0,5 eq.) de trihidrofluoruro de trietilamina y 6,65 ml (47,9 mmol, 2,2 eq.) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 55 °C y tras enfriamiento hasta TA se extinguió con 380 ml de agua. Tras adición de acetato de etilo y separación de fases se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron dos veces con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 7,8 g de producto bruto. Para la purificación mediante cromatografía en columna se combinó el producto bruto con material de otras mezclas de reacción y los 8,2 g así obtenidos se purificaron por medio de cromatografía ultrarrápida (250 g gel de sílice, mezclas de diclorometano-metanol de 95/5 → 85/15). Rendimiento: 3,3 g. Otra cromatografía ultrarrápida (150 g gel de sílice, mezclas de diclorometano-metanol de 95/5 a 85/15) de la fracción de mezcla dio como resultado otra vez 1,3 g de producto deseado.
HPLC/MS [Método 14]: TR = 16,0 min; MS (ESIpos): m/z = 388 (M+Na)⁺,
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7,51-7,49 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 4,97-4,51 (m, 3H), 3,33-3,05 (m, 2H), 1,27-1,07 (s a, 9H),
¹⁹F-RMN (470 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -216,6 ppm.

Ejemplo 3.1A

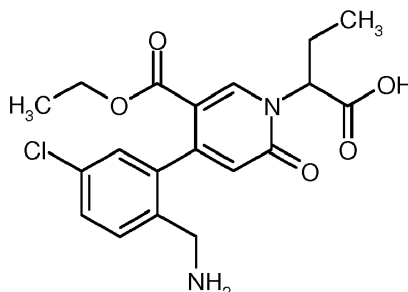
4-(2-[[*tert*-Butoxicarbonil]amino]metil]-5-clorofenil)-1-(1-*tert*-butoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Se secaron 796 mg (5,76 mmol) de carbonato de potasio en un recipiente de reacción y a continuación se añadieron 850 mg (1,86 mmol) de 1-(1-*tert*-butoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-4-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato), 1,27 g (2,23 mmol) de ácido (2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil)-5-clorofenil)bórico (50 % de pureza) y 18 ml de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se desgasificó, se mezcló con 215 mg (186 μ mol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y se agitó durante 1,5 h a 110 °C. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 685 mg (65 % d. t.)
- 10 LC/MS [Método 1]: TR = 1,34 min; MS (ESIpos): m/z = 549 (M+H)⁺.

Ejemplo 3.1B

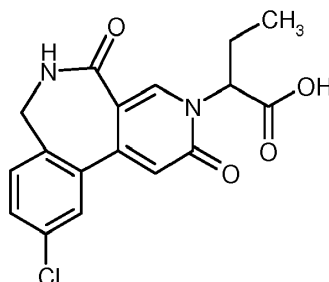
Ácido 2-{4-[2-(aminometil)-5-clorofenil]-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoico (mezcla de estereoisómeros)



- 15 Se dispusieron 680 mg (1,24 mmol) de 4-(2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil)-5-clorofenil)-1-(1-*tert*-butoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros) en 5 ml de diclorometano y se mezclaron con 954 μ l (12,4 mmol) de ácido trifluoroacético. Se agitó posteriormente hasta completar la reacción a temperatura ambiente. A continuación se separó el disolvente con presión reducida y se evaporó conjuntamente el residuo varias veces con diclorometano y tolueno. Rendimiento: 751 mg (89 % de pureza, cuantitativo)
- 20 LC/MS [Método 1]: TR = 0,65 min; MS (ESIpos): m/z = 393 (M+H)⁺.

Ejemplo 3.1C

Ácido 2-(10-cloro-2,5-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-3*H*-pirido[3,4-*d*][2]benzazepin-3-il)butanoico (mezcla de estereoisómeros)

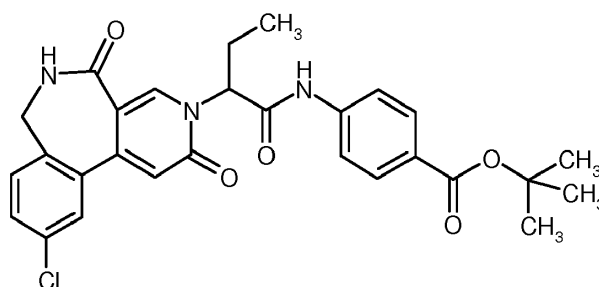


Una solución de 486 mg (1,10 mmol) de ácido 2-[4-[2-(aminometil)-5-clorofenil]-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (mezcla de estereoisómeros) en 11 ml de tetrahidrofurano se añadió bajo argón a tamiz molecular activado 3 Å (secado durante la noche a 200 °C en el armario de secado) y se agitó durante 2 h a TA. A continuación se mezcló la mezcla de reacción bajo argón a TA con 8,22 ml (22,0 mmol, 20 eq.) de una solución de etilato de sodio (21 % en etanol, secado previamente durante 2 h a través de tamiz molecular activado 3 Å) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Tras la dilución con acetato de etilo se mezcló la mezcla de reacción con solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y se llevó con solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N) hasta pH 3 y de nuevo se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron tres veces con 50 ml de ácido clorhídrico acuoso 0,5 M y 50 ml de solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. Rendimiento: 364 mg (95 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 347 (M+H)⁺.

Ejemplo 3.1D

4-[[2-(10-Cloro-2,5-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirido[3,4-d][2]benzazepin-3-il)butanoil]-amino]benzoato de *terc*-butilo (mezcla de estereoisómeros)

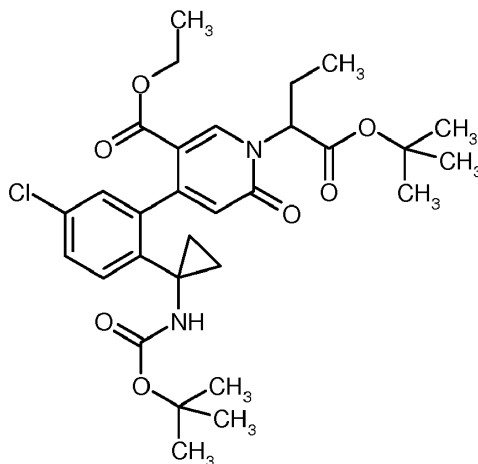


Se dispusieron 75,0 mg (216 μmol) de ácido 2-(10-cloro-2,5-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirido[3,4-d][2]benzazepin-3-il)butanoico (mezcla de estereoisómeros) y 62,7 mg (324 μmol, 1.5 eq.) de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo en 5 ml de piridina. A continuación se añadieron gota a gota 505 μl (865 μmol) de anhídrido de ácido propilfosfónico (T3P, al 50 % en acetato de etilo, 4 eq.) y la solución de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se mezcló con 50 ml de agua. Se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron tres veces con tampón pH 5 y el disolvente se separó con presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μm, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 44,2 mg (39 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 522 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10,9 (s, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,76-7,72 (m, 3H), 7,54 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,67-5,60 (m, 1H), 4,29-3,89 (2x s a, 2H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 0,92 (t, 3H).

Ejemplo 4.1A

4-(2-{1-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]ciclopropil}-5-clorofenil)-1-(1-*terc*-butoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros)

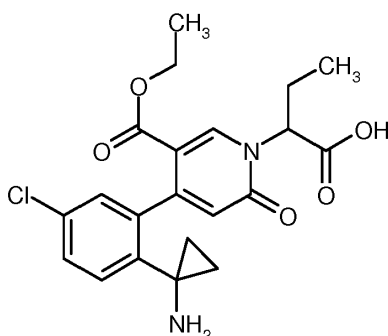


Se secaron 860 mg (6,22 mmol) de carbonato de potasio en un recipiente de reacción y a continuación se añadieron 918 mg (2,01 mmol) de 1-(1-*terc*-butoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-4-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]-1,6-dihidropiridin-3-

carboxilato de etilo (racemato), 920 mg (2,08 mmol) de ácido (2-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}-5-clorofenil)bórico (68 % de pureza) y 20 ml de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se desgasificó, se mezcló con 232 mg (201 μ mol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y se agitó durante 7 h a 80 °C. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 149 mg (12 % d. t.)
LC/MS [Método 1]: TR = 1,39 min; MS (ESIpos): m/z = 575 (M+H)⁺.

Ejemplo 4.1B

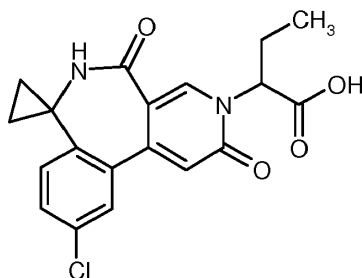
Ácido 2-{4-[2-(1-aminociclopropil)-5-clorofenil]-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoico (mezcla de estereoisómeros)



Se dispusieron 165 mg (275 μ mol) de 4-(2-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}-5-clorofenil)-1-(1-*tert*-butoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros) en 3 ml de diclorometano y se mezclaron con 530 μ l (6,89 mmol) de ácido trifluoroacético en porciones con enfriamiento con baño de hielo. Se agitó posteriormente hasta completar la reacción a temperatura ambiente. A continuación se separó el disolvente con presión reducida y el residuo se evaporó conjuntamente tres veces con 10 ml de tolueno. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 60 mg (94 % de pureza, 49 % d. t.)
LC/MS [Método 1]: TR = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 4.1C

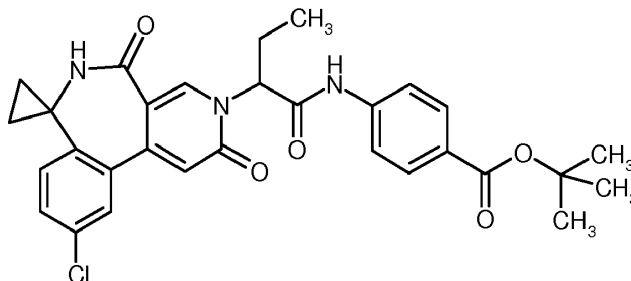
Ácido 2-(10'-cloro-2',5'-dioxo-5',6'-dihidroespiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*d*][2]benzazepin]-3'(2'*H*)-il)butanoico (mezcla de estereoisómeros)



Una solución de 60,0 mg (143 μ mol) de ácido 2-{4-[2-(1-aminociclopropil)-5-clorofenil]-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoico (mezcla de estereoisómeros) en 3 ml de tetrahidrofurano se añadió bajo argón a tamiz molecular activado 3 Å (secado durante la noche a 200 °C en un armario de secado) y se agitó durante 2 h a TA. A continuación se mezcló la mezcla de reacción bajo argón a TA con 670 μ l (2,87 mmol, 20 eq.) de una solución de etilato de sodio (al 21 % en etanol, secado previamente durante 2 h a través del tamiz molecular activado 3 Å) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Tras dilución con acetato de etilo se mezcló la mezcla de reacción con solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y se llevó con solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N) hasta pH 3 y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con 50 ml de solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. Rendimiento: 51,8 mg (97 % d. t.)
LC/MS [Método 1]: TR = 0,69 min; MS (ESIpos): m/z = 373 (M+H)⁺.

Ejemplo 4.1D

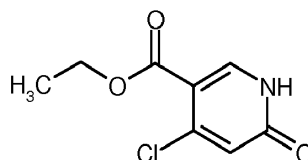
4-{{[2-(10'-Cloro-2',5'-dioxo-5',6'-dihidroespiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*d*][2]benzazepin]-3'(2'*H*)-il)butanoil]amino}benzoato de *terc*-butilo (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Se dispusieron 52,0 mg (139 μ mol) de ácido 2-(10'-cloro-2',5'-dioxo-5',6'-dihidroespiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*d*][2]benzazepin]-3'(2'*H*)-il)butanoico (mezcla de estereoisómeros) y 40,4 mg (209 μ mol, 1,5 eq.) de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo en 3 ml de piridina. A continuación se añadieron gota a gota 163 μ l (558 μ mol) de anhídrido de ácido propilfosfónico (T3P, al 50 % en acetato de etilo, 4 eq.) y se agitó la solución de reacción durante la noche a 60 °C y durante 2 h a 80 °C. La mezcla de reacción se purificó directamente por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 46,9 mg (76 % d. t.)
- 10 LC/MS [Método 1]: TR = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 548 (M+H)⁺,
 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,9 (2x s, 1H), 8,88/8,85 (2x s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,76-7,71 (m, 3H), 7,52 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,66/6,64 (2x s, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 2,28-1,99 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,52-1,45 (m, 1H), 1,21-1,12 (m, 1H), 0,98-0,81 (m, 4H), 0,63-0,54 (m, 1H).

Ejemplo 5.1A

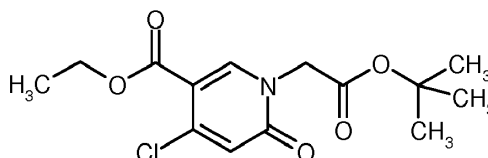
4-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



- 20 Se dispusieron 9,82 g (44,6 mmol) de 4,6-dicloropiridin-3-carboxilato de etilo en 98 ml de ácido acético y se mezclaron con 4,03 g (49,1 mmol) de acetato de sodio. La mezcla de reacción se calentó durante la noche con reflujo y se vertió a continuación en 100 ml de agua. El precipitado se separó por filtración con succión, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Rendimiento: 6,35 g (91 % de pureza, 64 % d. t.)
- 25 LC/MS [Método 1]: TR = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 202 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,4 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,22 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

Ejemplo 5.1B

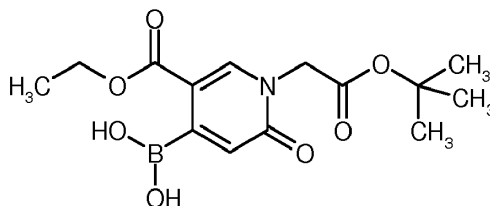
1-(2-*terc*-Butoxi-2-oxoetil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



- 30 Se agitaron 2,00 g (9,92 mmol) de 4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo, 2,32 g (11,9 mmol) de bromoacetato de *terc*-butilo y 2,06 g (14,9 mmol) de carbonato de potasio en 35 ml de dimetilformamida durante 45 min a 100 °C. A continuación se separó el disolvente con presión reducida, se suspendió el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se separó el disolvente con presión reducida. Rendimiento: 3,07 g (94 % de pureza, 92 % d. t.)
- 35 LC/MS [Método 1]: TR = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 316 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,62 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,30 (t, 3H).

Ejemplo 5.1C

Ácido [1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-5-(etoxicarbonil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]bórico

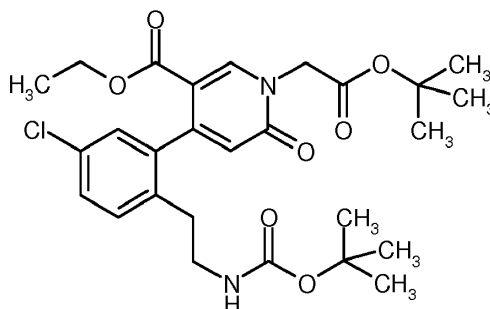


Se dispusieron 3,07 g (9,72 mmol) de 1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-4-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo en 35 ml de 1,4-dioxano y se desgasificó la solución. A continuación se añadieron 1,91 g (19,4 mmol) de acetato de potasio, 0,71 g (0,97 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen-paladio(II), 2,72 g (10,7 mmol) de 4,4,4',4'',5,5,5'',5'-octametil-2,2'-bis-1,3,2-dioxaborolano y se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 h a 130 °C. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de gel de sílice y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo, entonces mezcla de diclorometano-metanol). Rendimiento: 431 mg (69 % de pureza, 9 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 0,64 min; MS (ESIpos): m/z = 326 (M+H)⁺.

Ejemplo 5.1D

4-(2-{2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]etil}-5-clorofenil)-1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo



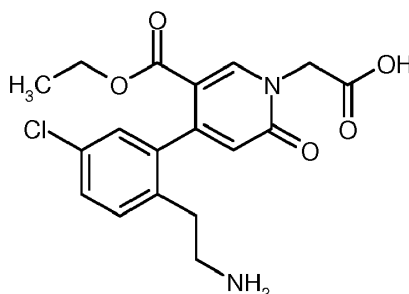
Se dispusieron 386 mg (1,15 mmol) de [2-(2-bromo-4-clorofenil)etil]carbamato de *tert*-butilo en 11 ml de THF y se desgasificó la solución resultante. A continuación se añadieron 1,00 g (75 % de pureza, 2,31 mmol) de ácido [1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-5-(etoxicarbonil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]borónico, 67 mg (58 μmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 350 mg (2,31 mmol) de fluoruro de cesio y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 110 °C. El disolvente se separó con presión reducida, se suspendió el residuo en acetonitrilo, se filtró mediante un filtro fino y se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μm, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 303 mg (49 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 535 (M+H)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,61 (s, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,75-6,69 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,00-3,92 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,57-2,38 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,32 (s, 9H), 0,93 (t, 3H).

Ejemplo 5.1E

Ácido {4-[2-(2-aminoetil)-5-clorofenil]-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-}acético



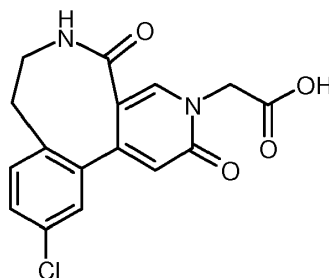
Se dispusieron 307 mg (574 μ mol) de 4-(2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}-5-clorofenil)-1-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo en 5 ml de diclorometano y se mezclaron con 633 μ l (8,61 mmol) de ácido trifluoroacético. Se agitó posteriormente durante 3 h. El disolvente se separó con presión reducida y el residuo se destiló conjuntamente tres veces con 2 ml de diclorometano y finalmente se liofilizó. El liofilizado se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 74 mg (30 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 379 (M+H)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,42 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,42-4,30 (m, 2H), 3,96 (q, 2H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,76-2,59 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

Ejemplo 5.1F

Ácido (11-cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2H)-il)acético



Se dispusieron 74,0 mg (195 μ mol) de ácido {4-[2-(2-aminoetil)-5-clorofenil]-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}acético en 3,9 ml de THF y se mezclaron con 15,6 mg (391 μ mol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral). Se agitó posteriormente durante 30 min a temperatura ambiente y a continuación se añadieron 7,8 mg (0,20 mmol) de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral). Se agitó durante 4 h y la reacción se finalizó mediante adición de agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 4,6 mg (95 % de pureza, 7 % d. t.) y 6,4 mg (85 % de pureza, 8 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 333 (M+H)⁺,

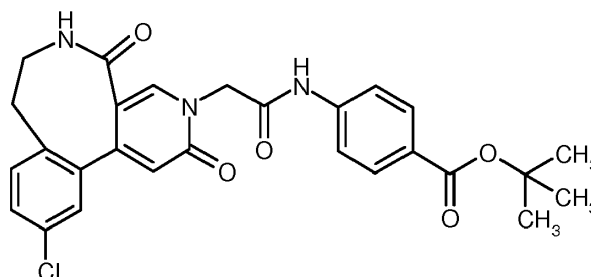
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,86 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,47-3,21 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 2H).

Como alternativa puede prepararse el compuesto del título también en analogía al procedimiento descrito en el ejemplo 9.1G. La reacción de 36 mg (61 μ mol) de ácido {4-[2-(2-aminoetil)-5-clorofenil]-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}acético (64 % de pureza) dio como resultado 15,4 mg (44 % de pureza, 33 % d. t.) del compuesto del título.

LC/MS [Método 3]: TR = 1,49 min; MS (ESIpos): m/z = 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 5.1G

4-[[[(11-Cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2H)-il)acetil]amino]-benzoato de *tert*-butilo

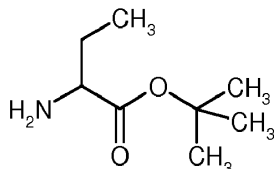


Se disolvieron 15 mg (45 μ mol) de ácido (11-cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2H)-il)acético en 0,5 ml de dimetilformamida y se mezclaron con 8,7 mg (45 μ mol) de 4-aminobenzoato *tert*-butilo y 0,64 mg (4,5 μ mol) de oxima. A continuación se añadieron gota a gota 7,0 μ l (45 μ mol) de di-*iso*-propilcarbodiimida y se agitó la solución de reacción durante el fin de semana a 40 °C. El disolvente se separó con presión reducida y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 5,7 mg (21 % de pureza, 5 % d. t.)

LC/MS [Método 2]: TR = 2,94 min; MS (ESIpos): m/z = 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 6.1A

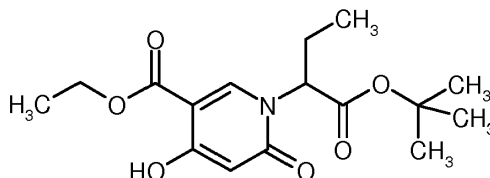
2-Aminobutanoato de *terc*-butilo (racemato)



- 5 Se dispusieron 10,0 g (44.8 mmol) de 2-bromobutanoato de *terc*-butilo (racemato) en 30 ml de THF y se mezclaron a temperatura ambiente con 800 ml de solución acuosa de hidróxido de amonio (al 25 %). Se agitó posteriormente durante 96 h y a continuación se separaron todas las partes constituyentes volátiles con 10 kPa y temperatura de baño de 35 a 38 °C en un rotavapor. La fase acuosa se extrajo tres veces con 200 ml de diclorometano. Las fases orgánicas, combinadas se secaron, se filtraron y el disolvente se separó con presión reducida a 35 °C de
- 10 temperatura de baño. Rendimiento: 5,40 g (74 % d. t.)
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3,28-3,24 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,94 (t, 3H).

Ejemplo 6.1B

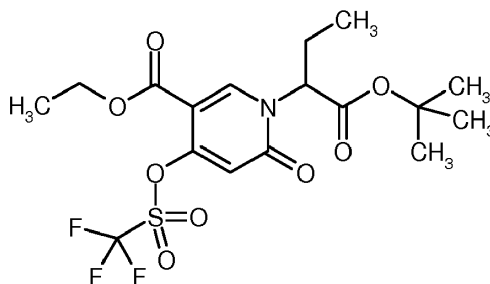
1-(1-*terc*-Butoxi-1-oxobutan-2-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato)



- 15 Se agitaron 2,66 ml (14,7 mmol) de 3-oxopentandicarboxilato de dietilo y 3,35 ml (20,5 mmol, 1,4 eq.) de acetato de dietoximetilo durante 2,5 h a 100 °C, tras enfriamiento hasta TA se evaporaron conjuntamente tres veces con tolueno y se secaron a alto vacío. El residuo se suspendió en 29,4 ml de etanol, se mezcló con enfriamiento con hielo con una solución de 2,50 g (15,4 mmol, 1,05 eq.) de 2-aminobutanoato de *terc*-butilo (racemato) en etanol y se agitó
- 20 durante 2 h a TA. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con 5,47 ml (14,7 mmol, 1,0 eq.) de una solución de etilato de sodio (al 21 % en etanol) y se agitó durante 1 h a TA. La reacción se finalizó mediante adición de 100 ml de solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y 50 ml de acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente
- 25 con presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 2,86 g (60 % d. t.)
 LC/MS [Método 1]: TR = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 326 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10,9 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,99 (dd, 1H), 4,29 (q, 2H), 2,12-1,92 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,30 (t, 3H), 0,79 (t, 3H).

Ejemplo 6.1C

1-(1-*terc*-Butoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-4-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato)



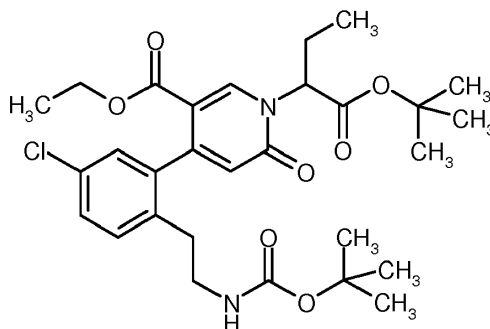
- 35 Una solución de 2,86 g (8,79 mmol) de 1-(1-*terc*-butoxi-1-oxobutan-2-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato) en 20 ml de diclorometano se mezcló bajo argón a -78 °C con 2,45 ml (17,6 mmol, 2,0 eq.) de trietilamina y a continuación se mezcló en porciones con 5,99 g (14,1 mmol, 1,6 eq.) de *N*-(4-*terc*-butilfenil)-

1,1,1-trifluoro-*N*-[(trifluorometil)sulfonyl]-metanosulfonamida. La mezcla de reacción se dejó llegar hasta TA, se agitó durante la noche a TA y a continuación se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 2,76 g (69 % d. t.)

- 5 LC/MS [Método 1]: TR = 1,23 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 456 (M-H)⁻,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8,66 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,10 (dd, 1H), 4,31 (q, 2H), 2,19-1,99 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,31 (t, 3H), 0,83 (t, 3H).

Ejemplo 6.1D

- 10 4-(2-{2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]etil}-5-clorofenil)-1-(1-*tert*-butoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros)

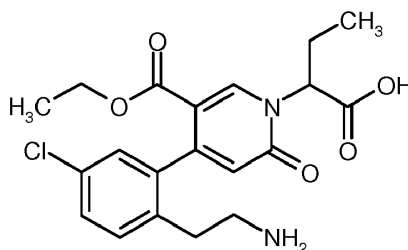


Se secaron 429 mg (3,10 mmol) de carbonato de potasio en un recipiente de reacción y a continuación se añadieron 473 mg (1,03 mmol) de 1-(1-*tert*-butoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-4-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato), 671 mg (1,76 mmol) de {2-[4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}carbamatato de *tert*-butilo y 10 ml de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se desgasificó, se mezcló con 119 mg (103 μ mol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y se agitó durante la noche a 110 °C. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 330 mg (96 % de pureza, 54 % d. t.)

- 20 LC/MS [Método 1]: TR = 1,33 min; MS (ESI^{pos}): m/z = 563 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8,45/8,44 (2x s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,27/7,24 (2x d, 1H), 7,17/7,14 (2x d, 1H), 6,75-6,66 (m, 1H), 6,28/6,27 (2x s, 1H), 5,16-5,07 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 2H), 3,03-2,95 (m, 2H), 2,57-2,40 (m, 2H), 2,21-2,01 (m, 2H), 1,41/1,40 (2x s, 9H), 1,31 (s, 9H), 0,93-0,85 (m, 6H).

Ejemplo 6.1E

- 25 Ácido 2-{4-[2-(2-aminoetil)-5-clorofenil]-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il}butanoico (mezcla de estereoisómeros)



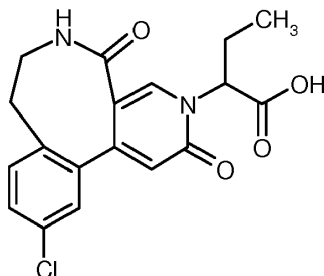
Se dispusieron 330 mg (586 μ mol) de 4-(2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}-5-clorofenil)-1-(1-*tert*-butoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros) en 5,5 ml de diclorometano y se mezclaron con 1,36 ml (17,6 mmol) de ácido trifluoroacético. Se agitó posteriormente durante 6 h a temperatura ambiente. A continuación se separó el disolvente con presión reducida y el residuo se evaporó conjuntamente dos veces con 20 ml de tolueno. Rendimiento: 328 mg (95 % de pureza, cuantitativo)

- 30 LC/MS [Método 1]: TR = 0,72 min; MS (ESI^{pos}): m/z = 407 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 13,2 (s a, 1H), 8,51/8,49 (2x s, 1H), 7,69 (s a, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,23-5,17 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,25-2,03 (m, 2H), 0,94 (t, 3H), 0,88 (2x t, 3H).

- 35

Ejemplo 6.1F

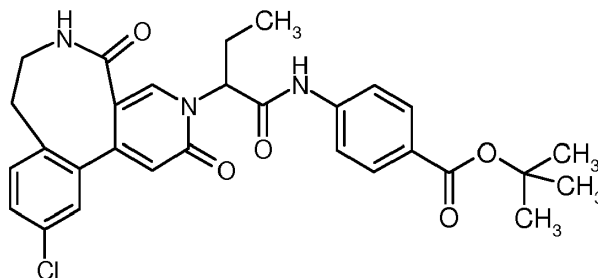
Ácido 2-(11-cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il)butanoico (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Una solución de 238 mg (585 μ mol) de ácido 2-{4-[2-(2-aminoetil)-5-clorofenil]-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}butanoico (mezcla de estereoisómeros) en 6 ml de tetrahydrofurano se añadió bajo argón a tamiz molecular activado 3 Å (secado durante la noche a 200 °C en un armario de secado) y se agitó durante 2 h a TA. A continuación se mezcló la mezcla de reacción bajo argón a TA con 437 μ l (1,17 mmol, 2 eq.) de una solución de etilato de sodio (al 21 % en etanol, secado previamente durante 2 h a través del tamiz molecular activado 3 Å) y se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. Tras dilución con acetato de etilo se mezcló la mezcla de reacción con solución acuosa, saturada de cloruro de amonio. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase acuosa se llevó a continuación con solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N) hasta pH 3 y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. Rendimiento: 184 mg (87 % d. t.)
- 10
- 15 LC/MS [Método 1]: TR = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 361 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13,1 (s a, 1H), 7,80/7,79 (2x s, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,30 (2x s, 1H), 5,13/5,03 (2x dd, 1H), 3,45-3,23 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,18-2,05 (m, 2H), 0,84/0,83 (2x t, 3H).

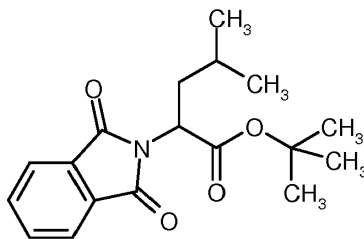
Ejemplo 6.1G

- 20 4-[[2-(11-Cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il)butanoil]-amino]benzoato de *terc*-butilo (mezcla de estereoisómeros)



- Se disolvieron 184 mg (510 μ mol) de ácido 2-(11-cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il)butanoico (mezcla de estereoisómeros) en 5 ml de dimetilformamida y se mezclaron con 98,6 mg (510 μ mol) de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo y 72,5 mg (510 μ mol) de oxima. A continuación se añadieron gota a gota 79,5 μ l (510 μ mol) de di-*iso*-propilcarbodiimida y se agitó la solución de reacción durante la noche a 40 °C. El disolvente se separó con presión reducida y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 156 mg (97 % de pureza, 55 % d. t.)
- 25
- 30 LC/MS [Método 1]: TR = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 536 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10,8 (s, 1H), 7,90-7,71 (m, 6H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,34/6,33 (2x s, 1H), 5,63-5,55 (m, 1H), 3,48-3,23 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,24-2,03 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 0,91/0,90 (2x t, 3H).

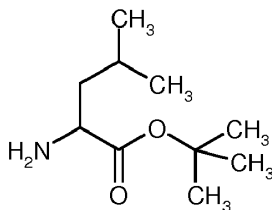
35

Ejemplo 7.1A2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-4-metilpentanoato de *tert*-butilo (racemato)

Se disolvieron 10,0 g (38,3 mmol) de ácido 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-4-metilpentanoico (racemato) en una mezcla de 6 ml de THF y 6 ml de *tert*-butanol. A continuación se añadieron 8,77 g (40,2 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo en porciones y 1,40 g (11,5 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. Se agitó posteriormente durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de acetato de etilo, se lavó con 100 ml de solución acuosa, saturada de cloruro de amonio, 100 ml de agua y 100 ml de solución acuosa, saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 11,4 g (96 % de pureza, 90 % d. t.)

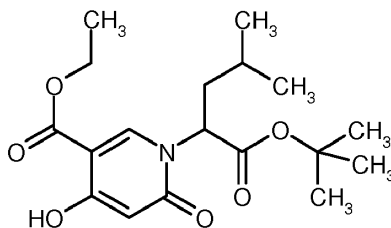
LC/MS [Método 1]: TR = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 318 (M+H)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,96-7,87 (m, 4H), 4,77 (dd, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,50-1,39 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 0,89-0,85 (m, 6H).

Ejemplo 7.1BLeucinato de *tert*-butilo (racemato)

A una solución de 11,3 g (35,6 mmol) de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-4-metilpentanoato de *tert*-butilo (racemato) en *tert*-butanol se añadieron 4,33 ml (71,2 mmol) de hidrato de hidrazina (al 80 % en agua) y se calentó durante 1 min hasta ebullición. A continuación se agitó con agua y carbonato de sodio hasta que se disolviera el precipitado formado. Se extrajo tres veces con dietiléter y a continuación se acidificó con ácido clorhídrico (5 M en ciclopentilmetiléter) hasta pH 5. Se extrajo otra vez con dietiléter. Las fases de dietiléter combinadas no contenían producto y se descartaron. La fase acuosa se diluyó con acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida (10 kPa, 35 °C de temperatura de baño de agua). Rendimiento: 5,65 g (39 % de pureza, 33 % d. t.)

GC/MS [Método 9]: TR = 2,81 min; MS: m/z = 187 (M)⁺.

Ejemplo 7.1C1-(1-*tert*-Butoxi-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato)

Se agitaron 462 μ l (2,54 mmol) de 3-oxopentandicarboxilato de dietilo y 581 μ l (3,56 mmol, 1,4 eq.) de acetato de dietoximetilo durante 2,5 h a 100 °C. Tras enfriamiento hasta temperatura ambiente se evaporó conjuntamente tres veces con tolueno y se secó a alto vacío. El residuo se suspendió en 2,5 ml de etanol, se mezcló con enfriamiento con hielo con una solución de 500 mg (2,67 mmol, 1,05 eq.) de leucinato de *tert*-butilo (racemato) en etanol y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con 949 μ l (2,54 mmol, 1,0 eq.) de una solución de etilato de sodio (al 21 % en etanol) y se agitó durante la noche a temperatura

ambiente. La reacción se finalizó mediante adición de solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo) y HPLC preparativa (mezcla de *iso*-hexano-*iso*-propanol).

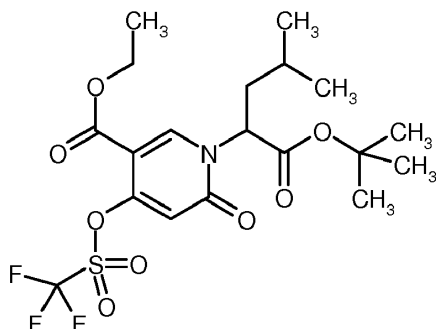
Rendimiento: 154 mg (90 % de pureza, 15 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 354 (M+H)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,9 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,22 (dd, 1H), 4,29 (q, 2H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,38-1,27 (m, 1H), 1,30 (t, 3H), 0,88-0,83 (m, 6H).

Ejemplo 7.1D

1-(1-*tert*-Butoxi-4-metil-1-oxopentan-2-il)-6-oxo-4-[[[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato)



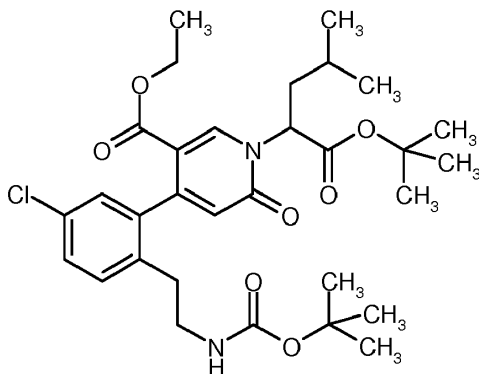
Una solución de 140 mg (396 μ mol) de 1-(1-*tert*-butoxi-4-metil-1-oxopentan-2-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato) en 1 ml de diclorometano se mezcló bajo argón a -78 °C con 110 μ l (792 μ mol, 2,0 eq.) de trietilamina y a continuación en porciones con 262 mg (634 μ mol, 1,6 eq.) de *N*-(4-*tert*-butilfenil)-1,1,1-trifluoro-*N*-[(trifluorometil)sulfonyl]-metanosulfonamida. La mezcla de reacción se dejó llegar hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 169 mg (94 % de pureza, 82 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 486 (M+H)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,67 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,29 (dd, 1H), 4,32 (q, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,43-1,33 (m, 1H), 1,31 (t, 3H), 0,89 (d, 3H), 0,87 (d, 3H).

Ejemplo 7.1E

4-(2-{2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]etil}-5-clorofenil)-1-(1-*tert*-butoxi-4-metil-1-oxopentan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros)

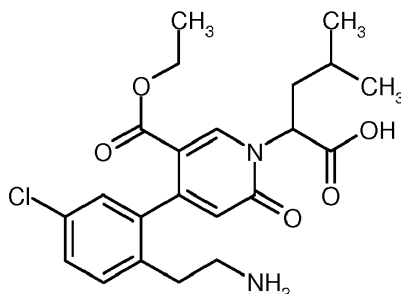


Se secaron 115 mg (834 μ mol) de carbonato de potasio en un recipiente de reacción y a continuación se añadieron 135 mg (278 μ mol) de 1-(1-*tert*-butoxi-4-metil-1-oxopentan-2-il)-6-oxo-4-[[[(trifluorometil)-sulfonyl]oxi]-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato), 122 mg (320 μ mol) de {2-[4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil]carbamato *tert*-butilo y 2,6 ml de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se desgasificó, se mezcló con 32 mg (28 μ mol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y se agitó durante 6 h a 110 °C, durante la noche a temperatura ambiente y durante otras 2 h a 110 °C. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 106 mg (93 % de pureza, 60 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 1,46 min; MS (ESIpos): m/z = 591 (M+H)⁺.

Ejemplo 7.1F

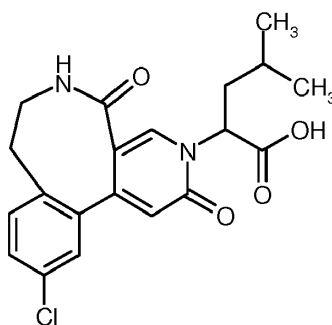
Ácido 2-{4-[2-(2-aminoetil)-5-clorofenil]-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metilpentanoico (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Se dispusieron 85,0 mg (144 μ mol) de 4-(2-[2-(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil)-5-clorofenil)-1-(1-*tert*-butoxi-4-metil-1-oxopentan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros) en 1,5 ml de diclorometano y se mezclaron con 415 μ l (5,39 mmol) de ácido trifluoroacético. Se agito posteriormente durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación se separó el disolvente con presión reducida y el residuo se evaporó conjuntamente dos veces con 20 ml de tolueno. Rendimiento: 328 mg (95 % de pureza, cuantitativo)
- 10 LC/MS [Método 1]: TR = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 435 (M+H)⁺.

Ejemplo 7.1G

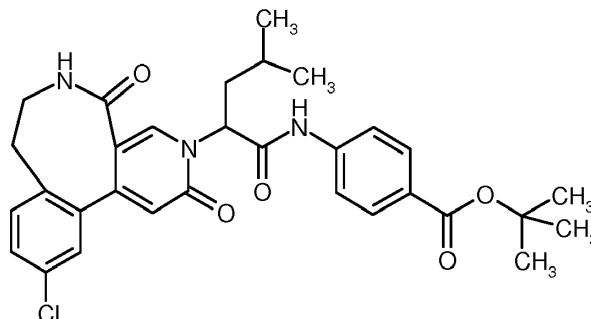
Ácido 2-(11-cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*e*][3]benzazocin-3(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (mezcla de estereoisómeros)



- 15 Una solución de 66,0 mg (152 μ mol) de ácido 2-{4-[2-(2-aminoetil)-5-clorofenil]-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metilpentanoico (mezcla de estereoisómeros) en 1,5 ml tetrahydrofurano se añadió bajo argón a tamiz molecular activado 3 Å (secado durante la noche a 200 °C en un armario de secado) y se agitó durante 2 h a TA. A continuación se mezcló la mezcla de reacción bajo argón a TA con 113 μ l (304 μ mol, 2 eq.) de una solución de etilato de sodio (al 21 % en etanol, secado previamente durante 2 h a través del tamiz molecular activado 3 Å) y se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. Se añadieron otra vez 55,0 μ l (152 μ mol) de una solución de etilato de sodio (al 21 % en etanol, secado previamente durante 2 h a través del tamiz molecular activado 3 Å) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Tras dilución con acetato de etilo se mezcló la mezcla de reacción con solución acuosa, saturada de cloruro de amonio. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase acuosa se llevó a continuación con solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N) hasta pH 3 y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. Rendimiento: 31,3 mg (96 % de pureza, 51 % d. t.)
- 20 LC/MS [Método 1]: TR = 0,78/0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 389 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 13,2 (s a, 1H), 7,82 (2x s, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,39-5,27 (m, 1H), 3,42-3,23 (m, 2H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H),
 25 1,44-1,33 (m, 1H), 0,92-0,87 (m, 6H).
- 30

Ejemplo 7.1H

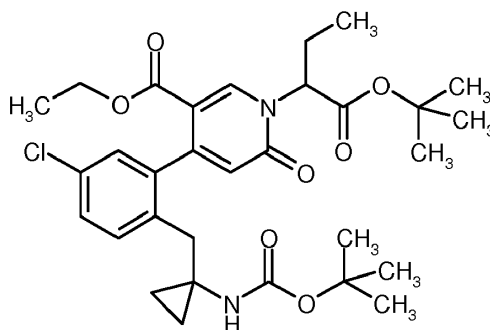
4-[[2-(11-Cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2H)-il)-4-metilpentanoil]amino]benzoato de *tert*-butilo (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Se disolvieron 15 mg (39 μ mol) de ácido 2-(11-cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2H)-il)-4-metilpentanoico (mezcla de estereoisómeros) en 400 μ l de dimetilformamida y se mezclaron con 7,5 mg (39 μ mol) de 4-aminobenzoato de *tert*-butilo y 5,5 mg (39 μ mol) de oxima. Se añadieron gota a gota 6,0 μ l (39 μ mol) de di-*iso*-propilcarbodiimida y se agitó la solución de reacción durante la noche a 40 °C. A continuación se añadieron otros 1,5 mg (8,0 μ mol) de 4-aminobenzoato de *tert*-butilo y 1,2 μ l (8,0 μ mol) de di-*iso*-propilcarbodiimida y se agitaron durante otras 3 h a 40 °C. El disolvente se separó con presión reducida y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 13,9 mg (64 % d. t.)
- 10 LC/MS [Método 1]: TR = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 564 (M+H)⁺,
 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10,9 (2x s, 1H), 7,91-7,72 (m, 6H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,34/6,33 (2x s, 1H), 5,87-5,80 (m, 1H), 3,47-3,23 (m, 2H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,49-1,38 (m, 1H), 0,96-0,91 (m, 6H).

Ejemplo 8.1A

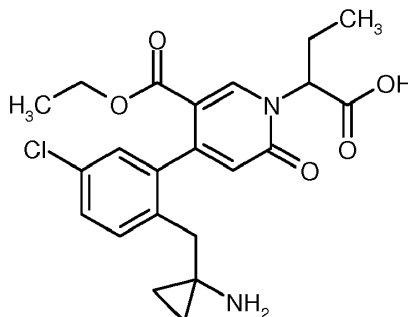
- 20 4-[2-(11-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]ciclopropil)metil]-5-clorofenil]-1-(1-*tert*-butoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros)



- 25 Se secaron 629 mg (4,55 mmol) de carbonato de potasio en un recipiente de reacción y a continuación se añadieron 672 mg (1,47 mmol) de 1-(1-*tert*-butoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-4-[[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato), 800 mg (1,47 mmol) de ácido [2-({1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}metil)-5-clorofenil]bórico (60 % de pureza) y 14,7 ml de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se desgasificó, se mezcló con 170 mg (147 μ mol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y se agitó durante la noche a 110 °C. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró por un filtro fino y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 249 mg (29 % d. t.)
- 30 LC/MS [Método 1]: TR = 1,35 min; MS (ESIpos): m/z = 589 (M+H)⁺.

Ejemplo 8.1B

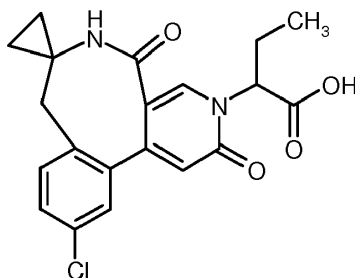
Ácido 2-[4-{2-[(1-aminociclopropil)metil]-5-clorofenil}-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Se dispusieron 249 mg (423 μ mol) de 4-[2-({1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}metil)-5-clorofenil]-1-(1-*tert*-butoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros) en 4 ml de diclorometano y se mezclaron con 651 μ l (8,45 mmol) de ácido trifluoroacético. Se agitó posteriormente durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se separó el disolvente con presión reducida y el residuo se evaporó conjuntamente varias veces con tolueno. Rendimiento: 263 mg (94 % de pureza, cuantitativo)
- 10 LC/MS [Método 1]: TR = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 8.1C

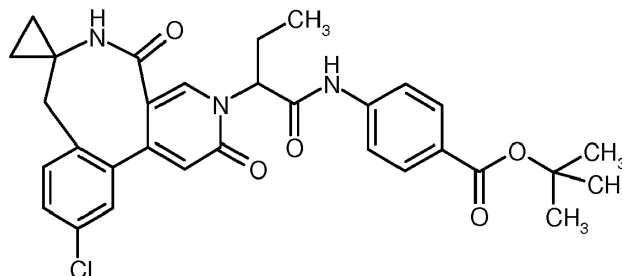
Ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)butanoico (mezcla de estereoisómeros)



- 15 Una solución de 263 mg (553 μ mol) de ácido 2-[4-{2-[(1-aminociclopropil)metil]-5-clorofenil}-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (mezcla de estereoisómeros) en 5 ml de tetrahidrofurano se añadió bajo argón a tamiz molecular activado 3Å (secado durante la noche a 200 °C en un armario de secado) y se agitó durante 2 h a TA. A continuación se mezcló la mezcla de reacción bajo argón a TA con 4,13 ml (11,1 mmol, 20 eq.) de una solución de etilato de sodio (al 21 % en etanol, secado previamente durante 2 h a través del tamiz molecular activado 3 Å) y se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Tras dilución con acetato de etilo se mezcló la mezcla de reacción con solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y se llevó con solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N) hasta pH 3 y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se suspendió otra vez en 50 ml de acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó dos veces con 25 ml de ácido clorhídrico acuoso (0,5 M) y 20 ml de solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se separó el disolvente con presión reducida. Rendimiento: 124 mg (94 % de pureza, 54% d. t.)
- 20
- 25 LC/MS [Método 1]: TR = 0,72/0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 387 (M+H)⁺.

Ejemplo 8.1D

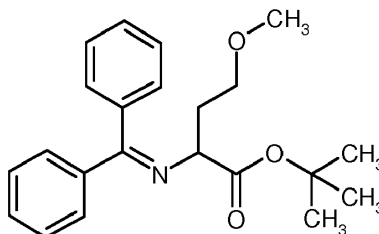
4-[[2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)butanoil]amino]benzoato de *tert*-butilo (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Se disolvieron 90,0 mg (219 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)butanoico (mezcla de estereoisómeros) en 2,2 ml de dimetilformamida y se mezclaron con 42,3 mg (219 μ mol) de 4-aminobenzoato de *tert*-butilo y 21,8 mg (153 μ mol) de oxima. A continuación se añadieron gota a gota 34,1 μ l (219 μ mol) de di-*iso*-propilcarbodiimida y se agitó la solución de reacción durante la noche a 40 °C. El disolvente se separó con presión reducida y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 87,2 mg (71 % d. t.)
- 10 LC/MS [Método 1]: TR = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 562 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,8 (2x s, 1H), 8,15/8,09 (2x s, 1H), 7,90-7,68 (m, 5H), 7,45 (dd, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,33/6,32 (2x s, 1H), 5,72/5,62 (2x dd, 1H), 3,28-3,16 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,04-0,87 (m, 4H), 0,80-0,65 (m, 3H).
- 15

Ejemplo 9.1A

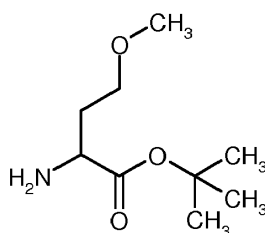
N-(Difenilmetilen)-*O*-metilhomoserinato de *tert*-butilo (racemato)



- 20 Una solución de 4,43 g (15,0 mmol) de *N*-(difenilmetilen)glicinato de *tert*-butilo en 150 ml de tetrahidrofurano se mezcló bajo argón a -78 °C gota a gota con 19,5 ml (1,0 M en THF, 19,5 mmol, 1,3 eq.) de bis-(trimetilsilil)-amida de litio, se agitó durante 15 min y a continuación se mezcló gota a gota con 5,85 g (80 % de pureza, 22,5 mmol, 1,5 eq.) de 2-metoxietil-trifluorometanosulfonato. La mezcla de reacción se agitó durante otros 15 min a -78 °C, se dejó llegar hasta TA, se agitó posteriormente durante 30 min y a continuación se extinguió con agua. Tras adición de acetato de etilo y separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 4,61 g (87 % d. t.)
- 25 LC/MS [Método 1]: TR = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 354 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,56-7,35 (m, 8H), 7,18-7,11 (m, 2H), 3,92 (dd, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).
- 30

Ejemplo 9.1B

O-Metilhomoserinato de *tert*-butilo (racemato)



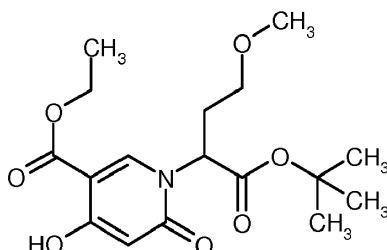
Una solución de 4,61 g (13,0 mmol) de *N*-(difenilmetileno)-*O*-metilhomoserinato de *tert*-butilo (racemato) en 150 ml de tetrahidrofurano se mezcló con 150 ml de una solución acuosa de ácido cítrico (1 M) y se agitó durante 2 h a TA. A continuación se separó tetrahidrofurano a vacío. La solución acuosa resultante se neutralizó cuidadosamente con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron en un rotavapor a vacío (>15 kPa a < 25 °C de temperatura de baño de agua). El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de diclorometano-metanol). Rendimiento: 2,58 g (cuant.)

GC/MS [Método 9]: TR = 3,26 min; MS: m/z = 189 (M)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3,48-3,39 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,66 (s a, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 9.1C

1-(1-*tert*-Butoxi-4-metoxi-1-oxobutan-2-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato)



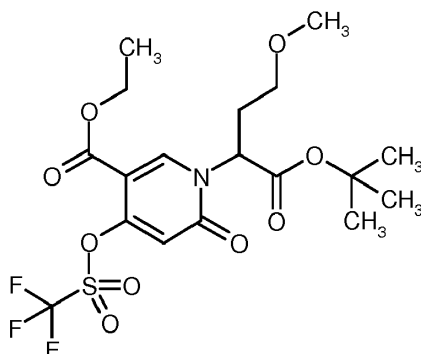
Se agitaron 2,35 ml (90 % de pureza, 11,7 mmol) de 3-oxopentandicarboxilato de dietilo y 2,67 ml (16,3 mmol, 1,4 eq.) de acetato de dietoximetilo durante 2,5 h a 100 °C, tras enfriamiento hasta TA se evaporaron conjuntamente tres veces con tolueno y se secaron a alto vacío. El residuo se suspendió en 70 ml de etanol, se mezcló con enfriamiento con hielo con una solución de 2,32 g (12,2 mmol, 1,05 eq.) de *O*-metilhomoserinato de *tert*-butilo (racemato) en 20 ml de etanol y se agitó durante 1 h a TA. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con 4,36 ml (11,7 mmol, 1,0 eq.) de una solución de etilato de sodio (al 21 % en etanol, secado previamente a través de aprox. 15 g de tamiz molecular activado 3 Å), se agitó durante 1 h a TA y se extinguió con solución acuosa, saturada de cloruro de amonio. El precipitado producido se filtró, se lavó con acetato de etilo y se descartó. Tras la separación de fases de los filtrados combinados se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 2,37 g (56 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 0,98 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 354 (M-H)⁻,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,85 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,11 (dd, 1H), 4,36-4,23 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,31-2,14 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,29 (t, 3H).

Ejemplo 9.1D

1-(1-*tert*-Butoxi-4-metoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-4-[(trifluorometil)sulfonyloxi]-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato)



Una solución de 4,49 g (12,4 mmol) de 1-(1-*tert*-butoxi-4-metoxi-1-oxobutan-2-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato) en 50 ml de diclorometano se mezcló bajo argón a -78 °C con 3,45 ml (24,8 mmol, 2,0 eq.) de trietilamina y a continuación en porciones con 8,19 g (19,8 mmol, 1,6 eq.) de *N*-(4-*tert*-butilfenil)-1,1,1-trifluoro-*N*-[(trifluorometil)sulfonyl]-metanosulfonamida. La mezcla de reacción se dejó llegar hasta TA, se agitó durante 6 h a TA y a continuación se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 4,85 g (76 % d. t.)

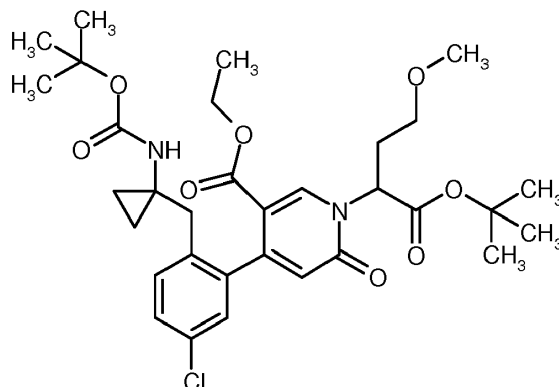
LC/MS [Método 1]: TR = 1,23 min; MS (ESI^{pos}): m/z = 488 (M+H)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,65 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,27 (t, 1H), 4,38-4,25 (m, 2H), 3,44-3,36 (m,

1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,30 (t, 3H).

Ejemplo 9.1E

4-[2-({1-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]ciclopropil}metil)-5-clorofenil]-1-(1-*tert*-butoxi-4-metoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros)



5

10

15

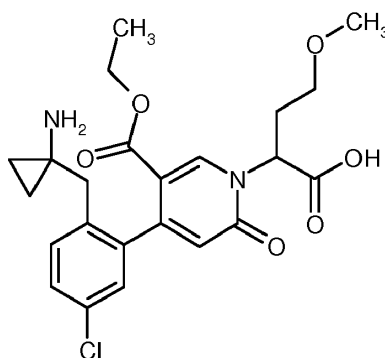
20

Una mezcla de 4,60 g (9,0 mmol) de 1-(1-*tert*-butoxi-4-metoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-4-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato), 4,14 g (10,3 mmol, 1,15 eq.) de ácido [2-({1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}metil)-5-clorofenil]bórico y 3,72 g (26,9 mmol, 3,0 eq.) de carbonato de potasio se secó a alto vacío, se puso bajo argón, se mezcló con 100 ml de dioxano y se atravesó durante 10 min con argón. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con 732 mg (0,9 mmol, 0,1 eq.) de aducto de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferrocen]-paladio(II)-monodichlorometano y se agitó durante 1 h a 80 °C de temperatura de baño de aceite. Tras enfriamiento hasta TA se combinó la mezcla de reacción con una mezcla de reacción de ensayo previa, realizada de manera análoga de 200 mg (0,39 mmol) de 1-(1-*tert*-butoxi-4-metoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-4-[(trifluorometil)-sulfonyl]oxi]-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato) y se filtró a través de Celite. Tras el lavado con dioxano se concentraron a vacío los filtrados combinados. El residuo se suspendió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 4,84 g (89 % de pureza, 74 % d. t. con respecto a las dos mezclas de reacción)

LC/MS [Método 1]: TR = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 619 (M+H)⁺.

Ejemplo 9.1F

Ácido 2-[4-[2-[(1-aminociclopropil)metil]-5-clorofenil]-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros)



25

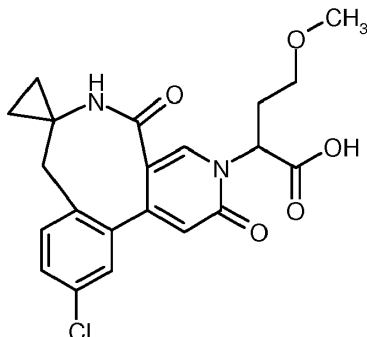
30

Una solución de 4,84 g (89 % de pureza, 7,0 mmol) de 4-[2-({1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}metil)-5-clorofenil]-1-(1-*tert*-butoxi-4-metoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros) en 50 ml de diclorometano se mezcló bajo argón con enfriamiento con baño de hielo gota a gota con 10,7 ml (139 mmol, 20 eq.) de ácido trifluoroacético, se agitó durante 5 min, se dejó llegar hasta TA, se agitó durante 6,5 h a TA y a continuación se concentró a vacío. El residuo se evaporó conjuntamente dos veces con tolueno y una vez con diclorometano, se secó a alto vacío y se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 4,45 g (80 % de pureza, cuant.)

LC/MS [Método 1]: TR = 0,62 min; MS (ESIpos): m/z = 463 (M+H)⁺.

Ejemplo 9.1G

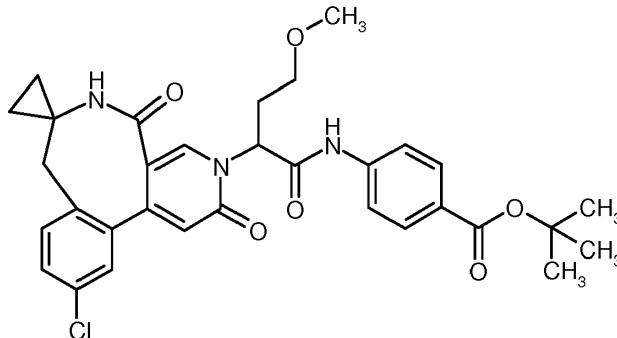
Ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Una solución de 4,37 g (80 % de pureza, 7,6 mmol) de ácido 2-[4-{2-[(1-aminociclopropil)metil]-5-clorofenil}-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) en 100 ml de tetrahidrofurano se añadió bajo argón a aprox. 15 g de tamiz molecular activado 3 Å (secado durante la noche a 200 °C en un armario de secado) y se agitó durante 2 h a TA. A continuación se mezcló la mezcla de reacción bajo argón a TA con 45 ml (151 mmol, 20 eq.) de una solución de etilato de sodio (al 21 % en etanol, secado previamente durante 2 h a través de aprox. 15 g de tamiz molecular activado 3 Å) y se agitó durante 75 min a TA. Tras dilución con acetato de etilo se decantó la mezcla de reacción del tamiz molecular, se mezcló con solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y a continuación se llevó con solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N) hasta pH 3. Tras la separación de fases se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de diclorometano-metanol). Rendimiento: 1,05 g (33 % d. t.)
- 10 LC/MS [Método 1]: TR = 0,73 min; MS (ESIpos): $m/z = 417$ (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 13,17-12,98 (m, 1H), 8,07/8,05 (2x s, 1H), 7,74/7,70 (2x s, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,32/5,20 (2x t, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 2H), 3,21/3,19 (2x s, 3H), 2,70 (dd, 1H), 2,41-2,30 (m, 2H), 1,01-0,92 (m, 1H), 0,80-0,72 (m, 1H), 0,72-0,63 (m, 2H).

Ejemplo 9.1H

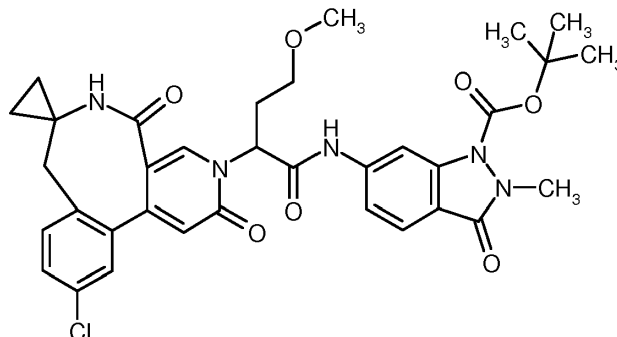
4-{[2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanol]amino}benzoato de *tert*-butilo (mezcla de estereoisómeros)



- 25 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 30 mg (71 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) con 18 mg (93 μ mol, 1,3 eq.) de 4-aminobenzoato de *tert*-butilo. Tras el procesamiento acuoso se purificó el producto bruto por medio de RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 21 mg (49 % d. t.)
- 30 LC/MS [Método 1]: TR = 1,11 min; MS (ESIpos): $m/z = 592$ (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,83/10,76 (2x s, 1H), 8,14/8,08 (2x s, 1H), 7,90-7,70 (2x m, 5H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,87/5,76 (t/dd, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,3-3,15 (m, 2H), 3,23/3,20 (2x s, 3H), 2,75-2,63 (dd, 1H), 2,46-2,28 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,04-0,93 (m, 1H), 0,82-0,72 (m, 2H), 0,72-0,63 (m, 1H).

Ejemplo 9.2A

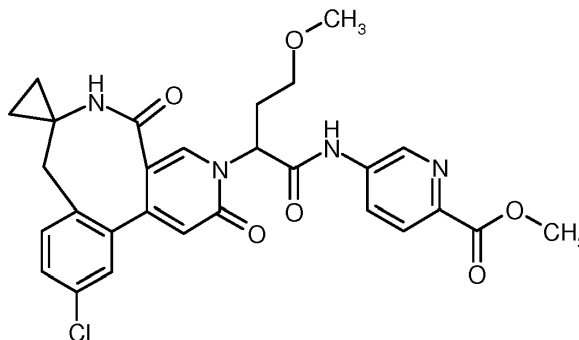
6-[[2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de estereoisómeros)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 1A se hicieron reaccionar 70 mg (168 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) con 51 mg (185 μ mol, 1.1 eq.) de 6-amino-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. Tras el procesamiento acuoso se purificó el producto bruto por medio de RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 81 mg (73 % d. t.)
- 10 LC/MS [Método 1]: TR = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 662 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 9.3A

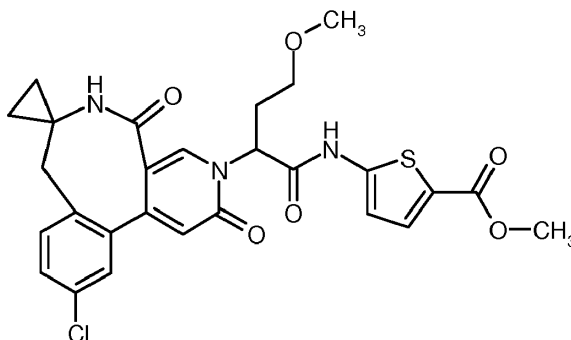
5-[[2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]piridin-2-carboxilato de metilo (mezcla de estereoisómeros)



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 125 mg (300 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) con 50 mg (330 μ mol, 1.1 eq.) de 5-aminopiridin-2-carboxilato de metilo. Se separó piridina a vacío. El residuo se mezcló mediante agitación con agua, el precipitado producido se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Rendimiento: 135 mg (89 % de pureza, 73 % d. t.)
- 20 LC/MS [Método 1]: TR = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 551 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 9.4A

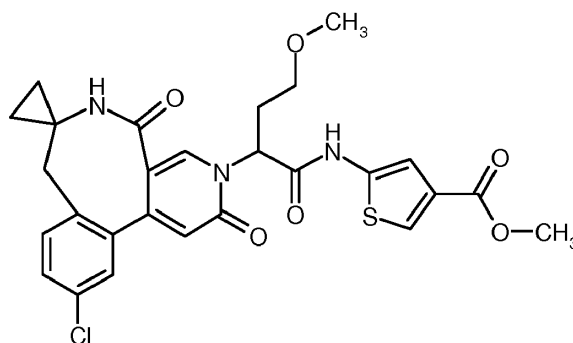
5-[[2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]tiofen-2-carboxilato de metilo (mezcla de estereoisómeros)



De acuerdo con el procedimiento general 1A se hicieron reaccionar 83 mg (200 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) con 36 mg (220 μ mol, 1.1 eq.) de 5-aminotiofen-2-carboxilato de metilo. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se mezcló mediante agitación con agua, el precipitado producido se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío. El precipitado se purificó adicionalmente por medio de RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 66 mg (58 % d. t.)
LC/MS [Método 1]: TR = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 9.5A

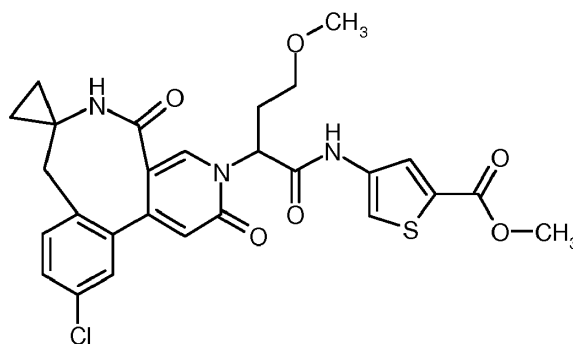
5-[[2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]tiofen-3-carboxilato de metilo (mezcla de estereoisómeros)



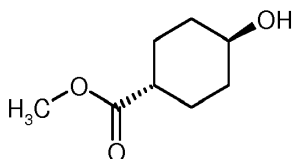
De acuerdo con el procedimiento general 1A se hicieron reaccionar 83 mg (200 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) con 36 mg (220 μ mol, 1.1 eq.) de 5-aminotiofen-3-carboxilato de metilo. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se mezcló mediante agitación con agua, el precipitado producido se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío. Rendimiento: 116 mg (cuant.)
LC/MS [Método 1]: TR = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 9.6A

4-[[2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]tiofen-2-carboxilato de metilo (mezcla de estereoisómeros)

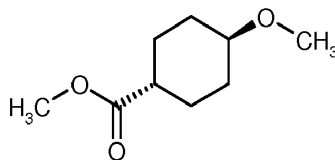


De acuerdo con el procedimiento general 1A se hicieron reaccionar 80 mg (192 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) con 33 mg (211 μ mol, 1.1 eq.) de 4-aminotiofen-2-carboxilato de metilo. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se mezcló mediante agitación con agua, el precipitado producido se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío. El precipitado se purificó adicionalmente por medio de RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 83 mg (78 % d. t.)
LC/MS [Método 1]: TR = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 10.1A*trans*-4-Hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo

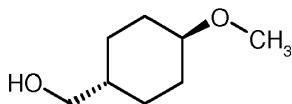
A una solución de 25,0 g (165 mmol, 95 % de pureza) de ácido *trans*-4-hidroxiciclohexanocarboxílico en 207 ml de metanol se añadieron a TA 11,4 ml de ácido sulfúrico y la solución de reacción resultante se calentó durante la noche con reflujo. A continuación se neutralizó con solución acuosa, saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con 250 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. Se obtuvieron 25,5 g (97 % d. t.) del compuesto del título.

GC/MS [Método 9]: TR = 3,86 min; MS: m/z = 158 (M)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,55 (d, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 4H), 1,40-1,27 (m, 2H), 1,21-1,08 (m, 2H).

Ejemplo 10.1B*trans*-4-Metoxiciclohexanocarboxilato de metilo

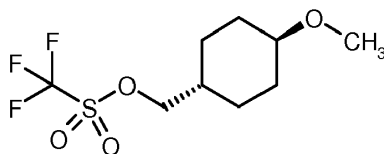
A una solución de 24,6 g (149 mmol) de *trans*-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo en 1525 ml de diclorometano se añadieron a 0 °C (baño de hielo) 35,2 g (164 mmol) de *N,N,N',N'*-tetrametilnaftalen-1,8-diamina y se agitó durante 30 min a TA. A continuación se enfrió de nuevo hasta 0 °C (baño de hielo) y se añadieron 30,0 g (203 mmol) de tetrafluoroborato de trimetiloxonio. Se agitó posteriormente durante la noche a TA. Debido a la reacción incompleta se enfrió hasta 0 °C (baño de hielo) y se añadieron 30,0 g (203 mmol) de tetrafluoroborato de trimetiloxonio a la mezcla de reacción y se agitó durante otras 24 h a TA. La reacción se finalizó mediante adición de 1845 ml de agua, se diluyó con 1100 ml de diclorometano y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) y se obtuvieron 18,4 g (72 % d. t.) del compuesto del título.

GC/MS [Método 9]: TR = 3,54 min; MS: m/z = 172 (M)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,58 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,01-1,84 (m, 4H), 1,41-1,29 (m, 2H), 1,19-1,07 (m, 2H).

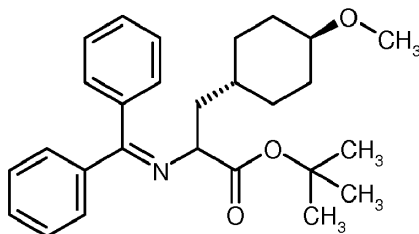
Ejemplo 10.1C*(trans*-4-Metoxiciclohexil)metanol

A 42,8 ml (103 mmol) de hidruro de aluminio y litio (2,4 M en THF) en 307 ml de *tert*-butilmetiléter se añadió gota a gota lentamente a TA una solución de 16,1 g (93,5 mmol) de *trans*-4-metoxiciclohexanocarboxilato de metilo en 307 ml de *tert*-butilmetiléter. Tras completar la adición se calentó hasta 40 °C y se agitó posteriormente durante 6 h. Se enfrió hasta TA y la reacción se finalizó mediante adición de 37,4 ml de agua y 37,4 ml de solución acuosa al 10 % de hidróxido de potasio. La fase orgánica se separó por decantación, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se separó el disolvente con presión reducida. Se obtuvieron 13,0 g (96 % d. t.) del compuesto del título.

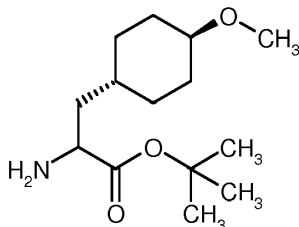
GC/MS [Método 9]: TR = 3,09 min; MS: m/z = 144 (M)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,36 (t, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,21-3,17 (m, 2H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,20-1,94 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 1H), 1,10-0,98 (m, 2H), 0,93-0,81 (m, 2H).

Ejemplo 10.1D*(trans*-4-Metoxiciclohexil)metiltrifluorometanosulfonato

- Se dispusieron 2,30 g (15,9 mmol) de *(trans*-4-metoxiciclohexil)metanol en 32 ml de diclorometano y se mezclaron a 0 °C (baño de hielo) sucesivamente con 2,79 ml (23,9 mmol) de 2,6-dimetilpiridina y 4,05 ml (23,9 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico. Se agitó posteriormente durante 1 h a 0 °C. La reacción se diluyó con 300 ml de dietiléter y se lavó cuatro veces con 100 ml de una mezcla de ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1:3). La fase orgánica se lavó finalmente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se separó el disolvente con presión reducida. Se obtuvieron 2,49 g (17 % d. t., 30 % de pureza) del compuesto del título. GC/MS [Método 9]: TR = 3,76 min; MS: m/z = 276 (M)⁺.

Ejemplo 10.1E*N*-(Difenilmetiliden)-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)alaninato de *tert*-butilo (racemato)

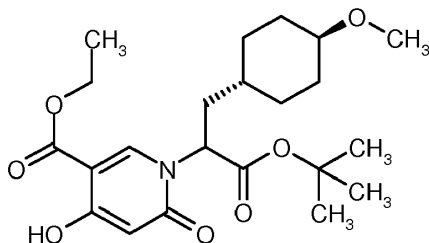
- Una solución de 1,42 g (4,81 mmol) de *N*-(difenilmetiliden)glicinato de *tert*-butilo en 40 ml de tetrahidrofurano se mezcló bajo argón a -78 °C gota a gota con 11,1 ml (1,0 M en THF, 11,1 mmol, 2,3 eq.) de bis-(trimetilsilil)-amida de litio, se agitó durante 15 min y a continuación se mezcló gota a gota con 2,85 g (70 % de pureza, 7,21 mmol, 1,5 eq.) de *(trans*-4-metoxiciclohexil)metiltrifluoro-metanosulfonato. La mezcla de reacción se agitó durante otros 15 min a -78 °C, se dejó llegar hasta TA, se agitó posteriormente durante la noche y a continuación se extinguió con 50 ml de agua. Tras adición de acetato de etilo y separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 0,54 g (18 % d. t., 68 % de pureza) del compuesto del título. LC/MS [Método 1]: TR = 1,36 min; MS (ESIpos): m/z = 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 10.1F3-(*trans*-4-Metoxiciclohexil)alaninato de *tert*-butilo (racemato)

- Una solución de 1,70 g (70 % de pureza, 2,82 mmol) de *N*-(difenilmetiliden)-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)alaninato de *tert*-butilo (racemato) en tetrahidrofurano se mezcló con 50 ml de una solución acuosa de ácido cítrico (1 M) y se agitó durante 90 min a TA. A continuación se separó tetrahidrofurano a vacío. La solución acuosa resultante se neutralizó cuidadosamente con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron en un rotavapor a vacío (>15 kPa a < 25 °C de temperatura de baño de agua). El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de diclorometano-metanol). Se obtuvieron 739 mg (cuant.) del compuesto del título. GC/MS [Método 9]: TR = 5,50 min; MS: m/z = 157 (M-CO₂tBu)⁺, ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,21 (s, 3H), 3,20-3,13 (m, 1H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,62 (s a, 2H), 1,42-1,21 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,10-0,78 (m, 4H).

Ejemplo 10.1G

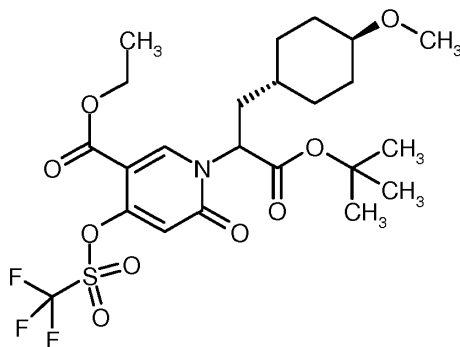
1-[1-*tert*-Butoxi-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-1-oxopropan-2-il]-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato)



- 5 Se agitaron 189 μ l (1,04 mmol) de 3-oxopentandicarboxilato de dietilo y 239 μ l (1,46 mmol, 1,4 eq.) de acetato de dietoximetilo durante 2,5 h a 100 $^{\circ}$ C, tras el enfriamiento hasta TA se evaporaron conjuntamente tres veces con tolueno y se secaron a alto vacío. El residuo se suspendió en 1 ml de etanol, se mezcló con enfriamiento con hielo con una solución de 282 mg (1,10 mmol, 1,05 eq.) de 3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)alaninato de *tert*-butilo (racemato) en 1 ml de etanol y se agitó durante 1 h a TA. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con 390 μ l (1,04 mmol, 1,0 eq.) de una solución de etilato de sodio (al 21 % en etanol, secado previamente a través de aprox. 15 g de tamiz molecular activado 3 Å), se agitó durante 1 h a TA y se extinguió con solución acuosa, saturada de cloruro de amonio. Tras la separación de fases se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 150 mg (34 % d. t.) del compuesto del título.
- 10 LC/MS [Método 1]: TR = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 424 (M+H)⁺,
 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10,89 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,26-5,18 (m, 1H), 4,32-4,26 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,00-1,75 (m, 5H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,29 (t, 3H), 1,05-0,83 (m, 5H).

Ejemplo 10.1H

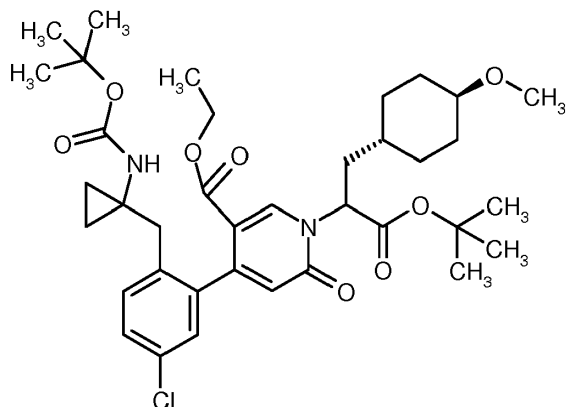
1-[1-*tert*-Butoxi-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-1-oxopropan-2-il]-6-oxo-4-[[trifluorometil]-sulfonyl]oxi]-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato)



- 25 Una solución de 274 mg (647 μ mol) de 1-[1-*tert*-butoxi-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-1-oxopropan-2-il]-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato) en 5 ml de diclorometano se mezcló bajo argón a -78 $^{\circ}$ C con 180 μ l (1,29 mmol, 2,0 eq.) de trietilamina y a continuación en porciones con 321 mg (776 μ mol, 1,2 eq.) de *N*-(4-*tert*-butilfenil)-1,1,1-trifluoro-*N*-[(trifluorometil)sulfonyl]-metanosulfonamida. La mezcla de reacción se dejó llegar hasta TA, se agitó durante la noche a TA y a continuación se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 298 mg (82 % d. t.) del compuesto del título.
- 30 LC/MS [Método 1]: TR = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 556 (M+H)⁺,
 35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,65 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,30-5,23 (m, 1H), 4,32 (q, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 4H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,30 (t, 3H), 1,12-0,88 (m, 5H).

Ejemplo 10.1I

4-[2-({1-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]ciclopropil}metil)-5-clorofenil]-1-[1-*tert*-butoxi-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-1-oxopropan-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros)

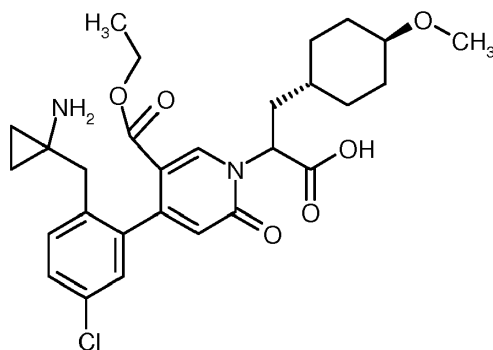


- 5 Una mezcla de 292 mg (520 μ mol) de 1-[1-*tert*-butoxi-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-1-oxopropan-2-il]-6-oxo-4-
 10 {{{(trifluorometil)sulfonyl}oxi)-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato), 209 mg (520 μ mol) de ácido 2-({1-
 [(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}metil)-5-clorofenil}bórico y 216 mg (1,56 mmol, 3,0 eq.) de carbonato de
 potasio se secó a alto vacío, se puso bajo argón, se mezcló con 8 ml de dioxano y se atravesó durante 10 min con
 argón. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con 42 mg (52 μ mol, 0,1 eq.) de aducto de cloruro de [1,1-
 15 bis-(difenilfosfino)-ferrocen]-paladio(II)-monodichlorometano y se agitó durante 1 h a 80 °C de temperatura de baño de
 aceite. Tras el enfriamiento hasta TA se filtró la mezcla de reacción a través de Celite. Tras el lavado con dioxano se
 concentraron a vacío los filtrados combinados. El residuo se suspendió en agua y se extrajo dos veces con acetato
 de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron
 (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía
 ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Se obtuvieron 286 mg (79 % d. t.) del
 compuesto del título.

LC/MS [Método 1]: TR = 1,41 min; MS (ESIpos): m/z = 687 (M+H)⁺.

Ejemplo 10.1J

- 20 Ácido 2-[4-{2-[(1-aminociclopropil)metil]-5-clorofenil}-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(*trans*-4-
 metoxiciclohexil)propanoico (mezcla de estereoisómeros)

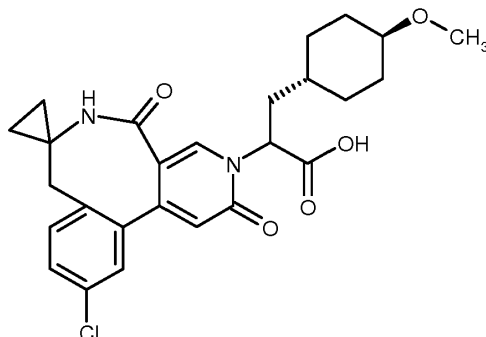


- Una solución de 286 mg (412 μ mol) de 4-[2-({1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}metil)-5-clorofenil]-1-[1-*tert*-
 25 butoxi-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-1-oxopropan-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de
 estereoisómeros) en 4 ml de diclorometano se mezcló bajo argón con 635 μ l (8,24 mmol, 20 eq.) de ácido
 trifluoroacético, se agitó durante la noche a TA. La reacción no estaba completa, se añadieron otros 159 μ l (2,06
 mmol, 5 eq.) de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción tras otras 12 h a TA se concentró a vacío. El residuo
 se evaporó conjuntamente varias veces con tolueno, se secó a alto vacío y se hizo reaccionar sin purificación
 adicional. Se obtuvieron 320 mg (cuant.) del compuesto del título.

LC/MS [Método 1]: TR = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 10.1K

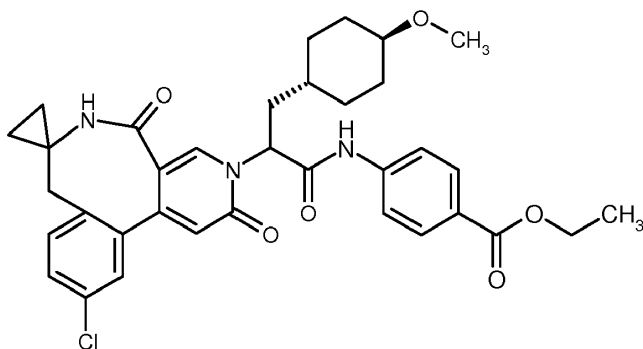
Ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)propanoico (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Una solución de 219 mg (412 μ mol) de ácido 2-[4-{2-[(1-aminociclopropil)metil]-5-clorofenil}-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)propanoico (mezcla de estereoisómeros) en 5 ml de tetrahydrofurano se añadió bajo argón a tamiz molecular activado 3 Å (secado durante la noche a 200 °C en un armario de secado) y se agitó durante 2 h a TA. A continuación se mezcló la mezcla de reacción bajo argón a TA con 3,1 ml (8,2 mmol, 20 eq.) de una solución de etilato de sodio (al 21 % en etanol, secado previamente durante 2 h a través de aprox. 15 g de tamiz molecular activado 3 Å) y se agitó durante 60 min a TA. Tras dilución con acetato de etilo se mezcló la mezcla de reacción con solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y a continuación se llevó con solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N) hasta pH 3. Tras la separación de fases se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron dos veces con ácido clorhídrico acuoso 0,5 N, 20 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 132 mg (66 % d. t.) del compuesto del título.
- 10 LC/MS [Método 1]: TR = 0,83/0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 485 (M+H)⁺.
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 13,25/13,05 (2x s, 1H), 8,10/8,09 (2x s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,32/6,29 (2x s, 1H), 5,57-5,50/5,26-5,18 (2x m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 3,21/3,19 (2x s, 3H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,02-1,54 (m, 5H), 1,08-0,61 (m, 9H).

Ejemplo 10.1L

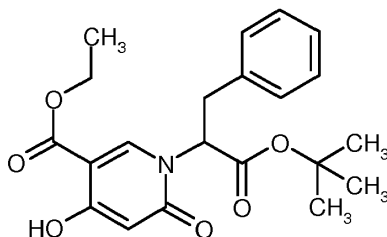
4-{[2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)propanoil]amino}benzoato de etilo (mezcla de estereoisómeros)



- 25 Una solución de 50,0 mg (103 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-propanoico (mezcla de estereoisómeros), 17,0 mg (103 μ mol, 1,0 eq.) de 4-aminobenzoato de etilo, 10 mg (72 μ mol) de oxima y 16,1 μ l (103 μ mol) de *N,N'*-diisopropilcarbodiimida en DMF se agitó durante la noche a 40 °C. A continuación se separó el disolvente con presión reducida y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Se obtuvieron 42,8 mg (66 % d. t.) del compuesto del título.
- 30 LC/MS [Método 1]: TR = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 632 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,88/10,82 (2x s, 1H), 8,16/8,10 (2x s, 1H), 7,97-7,68 (m, 5H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,33/6,32 (2x s, 1H), 5,93/5,83 (2x dd, 1H), 4,29 (q, 2H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,22/3,20 (2x s, 3H), 3,09-2,99 (m, 1H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,34-1,70 (m, 6H), 1,31 (t, 3H), 1,16-0,61 (m, 9H).

Ejemplo 11.1A

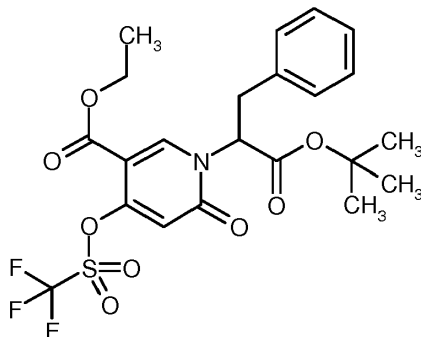
1-(1-*tert*-Butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato)



Se agitaron 2,1 ml (11,1 mmol) de 3-oxopentandicarboxilato de dietilo y 2,6 ml (15,5 mmol, 1,4 eq.) de acetato de dietoximetilo durante 2,5 h a 100 °C, tras el enfriamiento hasta TA se evaporaron conjuntamente tres veces con tolueno y se secaron a alto vacío. El residuo se suspendió en 80 ml de etanol, se mezcló con enfriamiento con hielo con 3,0 g (11,6 mmol, 1,05 eq.) de clorhidrato de *L*-fenilalaninato de *tert*-butilo (en 20 ml de etanol y 1,93 ml de *N,N*-diisopropiletilamina) y se agitó durante 1 h a TA. A continuación se mezcló la mezcla de reacción en porciones con en total 10,4 ml (27,7 mmol, 2,5 eq.) de una solución de etilato de sodio (al 21 % en etanol, secado previamente a través de aprox. 15 g de tamiz molecular activado 3 Å) y se agitó a TA hasta casi completar la reacción. A continuación se extinguió la mezcla de reacción con solución acuosa, saturada de cloruro de amonio. El precipitado producido se filtró, se lavó con acetato de etilo y se descartó. Tras la separación de fases de los filtrados combinados se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 3,2 g (90 % de pureza, 67 % d. t.)
LC/MS [Método 1]: TR = 1,15 min; MS (ESneg): m/z = 388 (M+H)⁺.

Ejemplo 11.1B

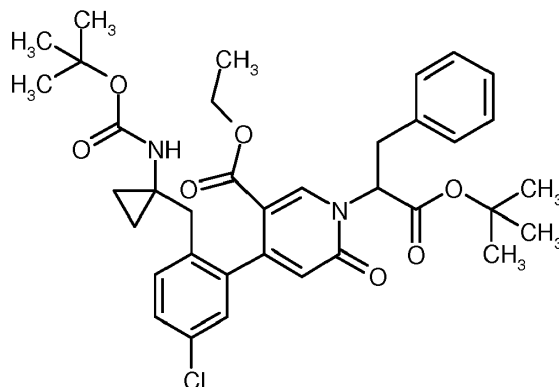
1-(1-*tert*-Butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-6-oxo-4-1[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato)



Una solución de 1,00 g (2,19 mmol) de 1-(1-*tert*-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato) en 17 ml de diclorometano se mezcló bajo argón a -78 °C con 0,61 ml (4,39 mmol, 2,0 eq.) de trietilamina y a continuación en porciones con 1,45 g (3,51 mmol, 1,6 eq.) de *N*-(4-*tert*-butilfenil)-1,1,1-trifluoro-*N*-[(trifluorometil)sulfonyl]-metanosulfonamida. La mezcla de reacción se dejó llegar hasta TA, se agitó durante la noche a TA y a continuación se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 554 mg (89 % de pureza, 43 % d. t.)
LC/MS [Método 1]: TR = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 520 (M+H)⁺.

Ejemplo 11.1C

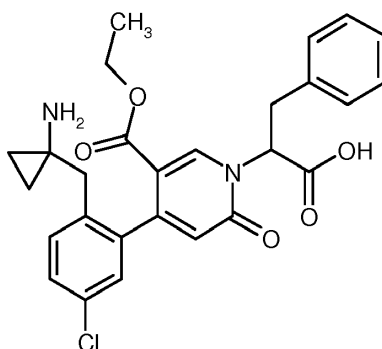
4-[2-({1-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]ciclopropil}metil)-5-clorofenil]-1-(1-*tert*-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Una mezcla de 554 mg (89 % de pureza, 0,95 mmol) de 1-(1-*tert*-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-6-oxo-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato), 439 mg (1,09 mmol, 1,15 eq.) de ácido [2-({1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}metil)-5-clorofenil]bórico y 394 mg (2,85 mmol, 3,0 eq.) de carbonato de potasio se secó a alto vacío, se puso bajo argón, se mezcló con 10 ml de dioxano y se atravesó durante 10 min con argón. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con 78 mg (0,10 mmol, 0,1 eq.) de aducto de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferrocen]-paladio(II)-monodichlorometano y se agitó durante 1 h a 80 °C de temperatura de baño de aceite. Tras el enfriamiento hasta TA se filtró la mezcla de reacción a través de Celite. Tras el lavado con dioxano se concentraron a vacío los filtrados. El residuo se suspendió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío.
- 10
- 15 De manera análoga se realizó una segunda mezcla de reacción con 2,96 g (88 % de pureza, 5,01 mmol) de 1-(1-*tert*-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-6-oxo-4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato), los dos productos brutos se combinaron y se purificaron por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 3,41 g (81 % de pureza, 71 % d. t. con respecto a las dos mezclas de reacción)
- 20 LC/MS [Método 1]: TR = 1,41 min; MS (ESIpos): m/z = 651 (M+H)⁺.

Ejemplo 11.1D

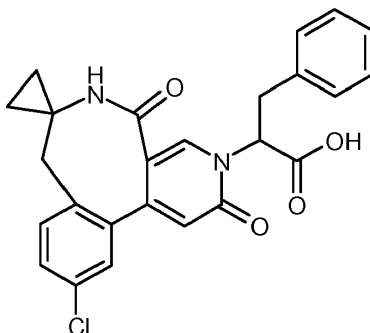
Ácido 2-[4-{2-[(1-aminociclopropil)metil]-5-clorofenil}-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-fenilpropanoico (mezcla de estereoisómeros)



- 25 Una solución de 3,41 g (supuesta pureza del 75 %, 3,93 mmol) de 4-[2-({1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}metil)-5-clorofenil]-1-(1-*tert*-butoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros) en 40 ml de diclorometano se mezcló bajo argón con enfriamiento con baño de hielo gota a gota con 6,0 ml (78,5 mmol, 20 eq.) de ácido trifluoroacético, se agitó durante 5 min, se dejó llegar hasta TA, se agitó durante 6 h a TA y a continuación se concentró a vacío. Dado que la reacción no se había realizado completamente, se disolvió el residuo otra vez en 40 ml de diclorometano, se mezcló bajo argón con enfriamiento con baño de hielo gota a gota con 6,0 ml (78,5 mmol, 20 eq.) de ácido trifluoroacético, se agitó durante 5 min, se dejó llegar hasta TA y se agitó durante otras 6 h a TA. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se evaporó conjuntamente dos veces con tolueno, se secó a alto vacío y se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 3,36 g (70 % de pureza, cuant.)
- 30
- 35 LC/MS [Método 1]: TR = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 495 (M+H)⁺.

Ejemplo 11.1E

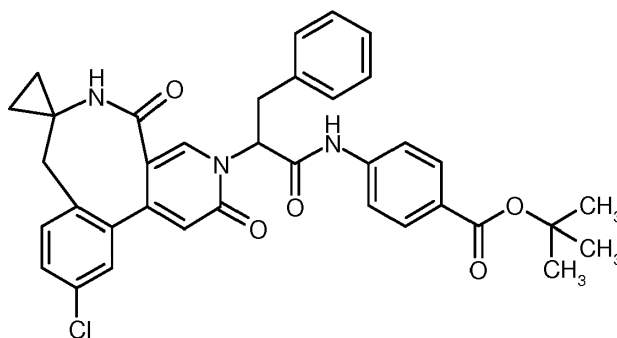
Ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-fenilpropanoico (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Una solución de 1,5 g (70 % de pureza, 2,1 mmol) de ácido 2-[4-{2-[(1-aminociclopropil)metil]-5-clorofenil}-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-fenilpropanoico (mezcla de estereoisómeros) en 30 ml de tetrahidrofurano se añadió bajo argón a aprox. 4 g de tamiz molecular activado 3 Å (secado durante la noche a 200 °C en un armario de secado) y se agitó durante 2 h a TA. A continuación se mezcló la mezcla de reacción bajo argón a TA con 12,5 ml (42 mmol, 20 eq.) de una solución de etilato de sodio (al 21 % en etanol, secado previamente durante 2 h a través de aprox. 15 g de tamiz molecular activado 3 Å) y se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se filtró, se mezcló con solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y a continuación se llevó con solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N) hasta pH 3. Tras la separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se hizo reaccionar sin purificación adicional. Rendimiento: 643 mg (63 % de pureza, 43 % d. t.)
- 15 LC/MS [Método 1]: TR = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 449 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 11.1F

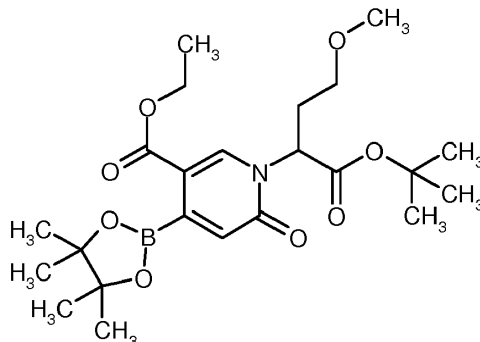
4-{[2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-fenilpropanoil]amino}benzoato de *tert*-butilo (mezcla de estereoisómeros)



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 214 mg (63 % de pureza, 0,30 mmol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-fenilpropanoico (mezcla de estereoisómeros) con 87 mg (0,45 mmol, 1,5 eq.) de 4-aminobenzoato de *tert*-butilo. Tras el procesamiento acuoso se purificó el producto bruto por medio de RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 88 mg (47 % d. t.)
- 25 LC/MS [Método 1]: TR = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 624 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 12.1A

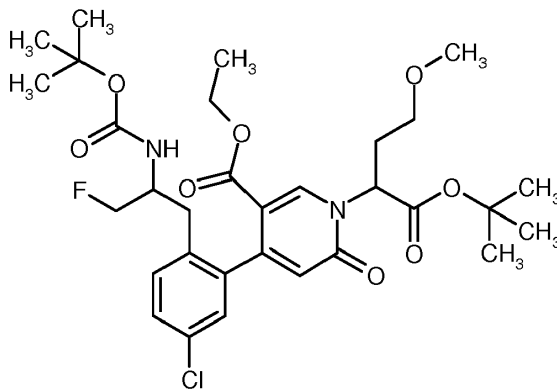
1-(1-*tert*-Butoxi-4-metoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato)



- 5 Se dispusieron 1,00 g (85 % de pureza, 1,74 mmol) de 1-(1-*tert*-butoxi-4-metoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-4-
 10 {[(trifluorometil)sulfonyl]oxi}-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato), 487 mg (1,92 mmol, 1,1 eq.) de
 bis(pinacolato)diboron y 513 mg (5,23 mmol, 3 eq.) de acetato de potasio bajo argón en 18 ml de dioxano, se
 mezclaron con 42,7 mg (0,05 mmol, 0,03 eq.) de aducto de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferrocen]-dicloropaldio-
 monodiclorometano y se agitaron durante 7 h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se filtró a través de
 tierra de diatomeas y se lavó posteriormente con dioxano. El filtrado se concentró y se secó a 40 °C a alto vacío.
 Rendimiento: 980 mg (80 % de pureza, 97 % d. t.).
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,31 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,34-4,20 (m, 2H), 3,38-3,33 (m,
 1H), 3,16-3,04 (m, 4H), 2,34-2,17 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,33-1,25 (m, 15H).

Ejemplo 12.1B

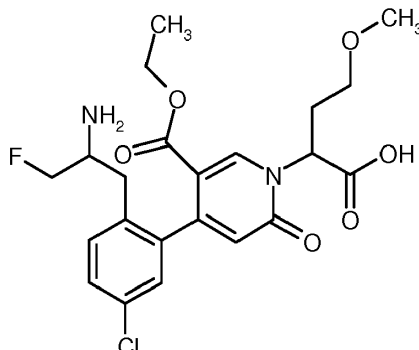
- 15 4-(2-{2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-fluoropropil}-5-clorofenil)-1-(1-*tert*-butoxi-4-metoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-1,6-
 dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros)



- Una mezcla de 399 mg (75 % de pureza, 0,82 mmol) de [1-(2-bromo-4-clorofenil)-3-fluoropropan-2-il]carbamato de
 20 *tert*-butilo (racemato), 950 mg (80 % de pureza, 1,63 mmol, 2 eq.) de 1-(1-*tert*-butoxi-4-metoxi-1-oxobutan-2-il)-6-
 oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (racemato) y 677 mg (4,90
 mmol, 6 eq.) de carbonato de potasio se secó a alto vacío, se puso bajo argón, se mezcló con 18 ml de dioxano y se
 atravesó durante 5 min con argón. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con 133 mg (0,16 mmol, 0,2 eq.)
 25 de aducto de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferrocen]-dicloropaldio-monodiclorometano y se agitó durante 6 h a
 80 °C de temperatura de baño de aceite. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con
 diclorometano/acetonitrilo y se concentró el filtrado. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía
 ultrarrápida (cartucho de sílice, mezcla de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 380 mg (60 % de pureza, 44
 % d. t.)
 LC/MS [Método 12]: TR = 2,44 min; MS (ESIpos): m/z = 625 (M+H)⁺.

Ejemplo 12.1C

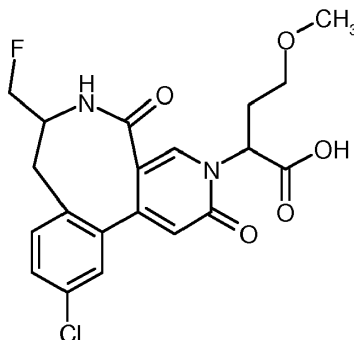
Ácido 2-{4-[2-(2-amino-3-fluoropropil)-5-clorofenil]-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Una solución de 380 mg (60 % de pureza, 0,36 mmol) de 4-(2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-fluoropropil}-5-clorofenil)-1-(1-*tert*-butoxi-4-metoxi-1-oxobutan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo (mezcla de estereoisómeros) en 10 ml de una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M) se agitó durante 6 h a TA. A continuación se concentró a vacío la mezcla de reacción. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 161 mg (90 % de pureza, 85 % d. t.)
- 10 LC/MS [Método 11]: TR = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 469 (M+H)⁺.

Ejemplo 12.1D

Ácido 2-[11-cloro-7-(fluorometil)-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*e*][3]benzazocin-3(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros)

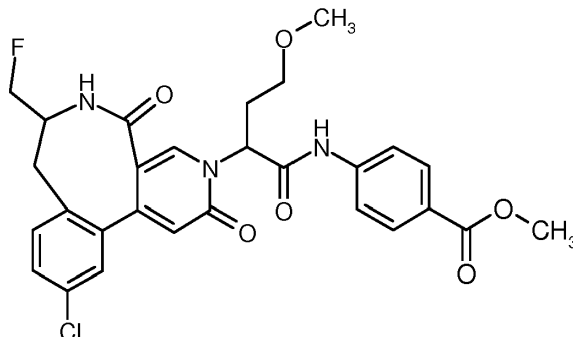


- 15 Una solución de 161 mg (90 % de pureza, 0,31 mmol) de ácido 2-{4-[2-(2-amino-3-fluoropropil)-5-clorofenil]-5-(etoxicarbonil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) en 4,3 ml de tetrahidrofurano se mezcló con 600 mg de tamiz molecular 4 Å y se agitó durante 2 h a TA. A continuación se mezcló la mezcla de reacción a TA con 2,3 ml (6,18 mmol, 20 eq.) de una solución de etilato de sodio (al 21 % en etanol, secado previamente durante 2 h a través de tamiz molecular 4 Å) y se agitó durante 90 min a TA. La mezcla de reacción se mezcló con aprox. 0,7 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico (6 N) hasta pH 5-6 y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 40 mg (71 % de pureza, 22 % d. t.)
- 20 LC/MS [Método 1]: TR = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 423 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 12.1E

4-(12-[11-Cloro-7-(fluorometil)-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil)amino)benzoato de metilo (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Según el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 28 mg (66 μ mol) de ácido 2-[11-cloro-7-(fluorometil)-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) con 15 mg (99 μ mol, 1,5 eq.) de 4-aminobenzoato de metilo. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 19 mg (52 % d. t.)
LC/MS [Método 1]: TR = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 556 (M+H)⁺.

10 **Ejemplos de realización**

Procedimiento general 1: saponificación de un éster *terc*-butílico o de una amina protegida con Boc por medio de TFA

- Una solución del correspondiente derivado de éster *terc*-butílico o de una amina protegida con Boc (1,0 eq.) en diclorometano (aprox. 25 ml/mmol) se mezcló a de 0 °C a TA con TFA (10-20 eq.) y se agitó a TA durante de 1 a 8 h.
15 A continuación se concentró a vacío la mezcla de reacción. El residuo se evaporó conjuntamente varias veces con diclorometano y/o tolueno. La purificación del producto bruto se realizó a continuación por medio de RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo-agua o gradiente de agua-metanol).

Procedimiento general 2: saponificación de un éster metílico o etílico con hidróxido de litio

- Una solución del correspondiente éster (1,0 eq.) en una mezcla de tetrahidrofurano/agua (3:1, aprox. 7-15 ml/mmol) se mezcló a TA con hidróxido de litio (2-4 eq.) y se agitó a TA. A continuación se ajustó la mezcla de reacción con solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N) hasta pH 1. Tras adición de agua/acetato de etilo se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó a continuación o bien por medio de cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).
25

Procedimiento general 3: acoplamiento de amida con HATU/DIEA

- Una solución del correspondiente ácido carboxílico (1,0 eq.) en dimetilformamida (aprox. 7-70 ml/mmol) se mezcló bajo argón a TA con la correspondiente amina (1,1-1,2 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) (2,2-3,0 eq.) y una solución de HATU (1,2 eq.) en poca dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a TA. Tras la adición de agua/acetato de etilo y separación de fases se lavó la fase orgánica con agua y con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó a continuación o bien por medio de cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o de RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).
30

Procedimiento general 4: acoplamiento de amida con T3P/DIEA

- Una solución de ácido carboxílico y de la correspondiente amina (1,1-1,5 eq.) en dimetilformamida (0,15-0,05 mmol) se mezcló bajo argón a 0 °C o TA gota a gota con *N,N*-diisopropiletilamina (3 eq.) y anhídrido de ácido propilfosfónico (T3P, al 50 % en dimetilformamida o en acetato de etilo, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA y a continuación se concentró a vacío. Tras adición de agua/acetato de etilo y separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó a continuación o bien por medio de cromatografía ultrarrápida (mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).
40

Procedimiento general 5: acoplamiento de amida con T3P/piridina

Una solución del correspondiente ácido carboxílico (1 eq.) y de la correspondiente amina (1,1-1,5 eq.) en piridina (aprox. 0,1 M) se calentó hasta de 60 a 90 °C y se mezcló gota a gota con T3P (al 50 % en dimetilformamida o acetato de etilo, 1,5-4 eq.). Como alternativa se añadió T3P (al 50 % en dimetilformamida o acetato de etilo, 1,5-4 eq.) a TA y entonces se agitó a TA o se calentó hasta de 50 a 90 °C. Tras de 1 a 20 h se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de tampón acuosa (pH=5), con solución acuosa, saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó eventualmente a continuación o bien por medio de cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Procedimiento general 6: saponificación de un éster metílico o etílico con carbonato de cesio

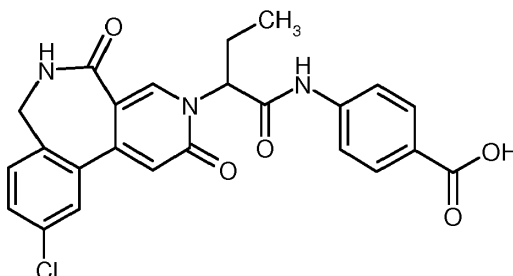
A una solución del correspondiente éster metílico o etílico (1 eq.) en una mezcla de metanol/agua (4/1, 0,05-0,2 M) se añadió carbonato de cesio (2 eq.) y la suspensión resultante se agitó durante de 3 h a 8 h a de TA hasta 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió eventualmente hasta TA y se ajustó con ácido clorhídrico acuoso (1 N) hasta pH 3. Se separó metanol a 30 °C a vacío. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron con presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa.

Procedimiento general 7: acoplamiento de amida con OXIMA/DIC

A una solución desgasificada del correspondiente ácido carboxílico (1 eq.), anilina (1 eq.) y hidroxiiminocianoacetato de etilo (oxima) (0,7 eq.) en dimetilformamida (0,06-0,1 M) se añadió gota a gota *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (1 eq.) y la solución de reacción resultante se agitó durante de 8 h a 24 h a de TA hasta 40 °C. El disolvente se separó con presión reducida. El residuo se mezcló o bien con agua y se filtró el producto deseado o se purificó por medio de cromatografía de fase normal (gradiente de ciclohexano/acetato de etilo) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Ejemplo 1

Ácido 4-{{2-(10-cloro-2,5-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-3*H*-pirido[3,4-*d*][2]benzazepin-3-il)butanoil}-amino}benzoico (mezcla de estereoisómeros)



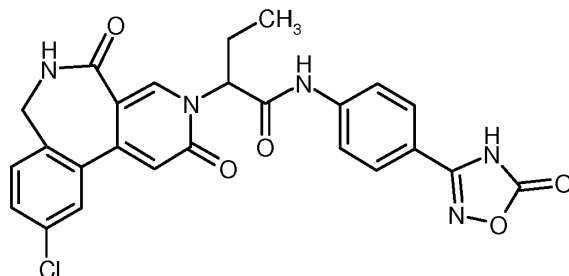
Según el procedimiento general 1 se saponificaron 42 mg (80 µmol) de 4-{{2-(10-cloro-2,5-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-3*H*-pirido[3,4-*d*][2]benzazepin-3-il)butanoil}amino}benzoato de *tert*-butilo (mezcla de estereoisómeros) con ácido trifluoroacético. El disolvente se separó con presión reducida, el residuo se evaporó conjuntamente tres veces con diclorometano y tres veces con tolueno y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 µm, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 31 mg (80 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 0,77 min; MS (ESIpos): m/z = 466 (M+H)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,8 (s a, 1H), 10,9 (s a, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,77-7,71 (m, 3H), 7,54 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,67-5,60 (m, 1H), 4,23-3,89 (2x m a, 2H), 2,27-2,14 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 1H), 0,93 (t, 3H).

Ejemplo 2

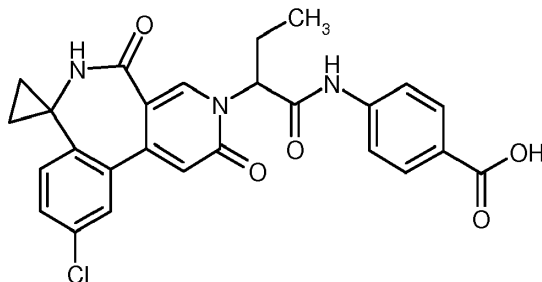
2-(10-Cloro-2,5-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-3*H*-pirido[3,4-*d*][2]benzazepin-3-il)-*N*-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]butanamida (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Se dispusieron 75,0 mg (216 μ mol) de ácido 2-(10-cloro-2,5-dioxo-2,5,6,7-tetrahidro-3*H*-pirido[3,4-*d*][2]benzazepin-3-il)butanoico (mezcla de estereoisómeros) y 57,5 mg (324 μ mol) de 3-(4-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona [Zerban, G. *et al.*, documento WO 2007/071742, ejemplo 1] en 5 ml de piridina. A continuación se añadieron gota a gota en porciones 631 μ l (1,30 mmol) de anhídrido de ácido propilfosfónico (T3P, al 50 % en acetato de etilo, 4 eq.) y se agitó la solución de reacción durante 6 días a 60 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se mezcló con 50 ml de agua. Se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron tres veces con tampón pH 5 y se separó el disolvente con presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 11,4 mg (10 % d. t.)
- 10 LC/MS [Método 1]: TR = 0,08 min; MS (ESIpos): m/z = 506 (M+H)⁺,
 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,9 (s a, 1H), 10,9 (s, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,83-7,73 (m, 5H), 7,54 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,68-5,60 (m, 1H), 4,29-3,90 (2x m a, 2H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H), 0,93 (t, 3H).

Ejemplo 3

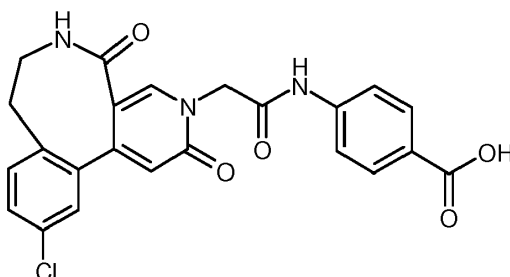
- 20 Ácido 4-[[2-(10'-cloro-2',5'-dioxo-5',6'-dihidroespiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*d*][2]benzazepin]-3'(2'*H*)-il)butanoil]amino]benzoico (mezcla de estereoisómeros)



- 25 Según el procedimiento general 1 se saponificaron 45 mg (82 μ mol) de 4-[[2-(10'-cloro-2',5'-dioxo-5',6'-dihidroespiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*d*][2]benzazepin]-3'(2'*H*-il)butanoil]amino]benzoato de *tert*-butilo (mezcla de estereoisómeros) con ácido trifluoroacético. El disolvente se separó con presión reducida y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 32 mg (78 % d. t.)
- 30 LC/MS [Método 1]: TR = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 492 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,8 (s a, 1H), 10,9 (2x s, 1H), 8,88/8,84 (2x s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 3H), 7,52 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,66/6,65 (2x s, 1H), 5,68-5,61 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,21-1,11 (m, 1H), 0,98-0,81 (m, 4H), 0,63-0,53 (m, 1H).

Ejemplo 4

Ácido 4-[[[(11-cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il)acetil]amino]-benzoico



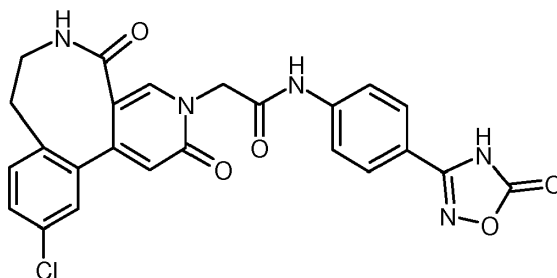
Según el procedimiento general 1 se saponificaron 5,7 mg (11 μ mol) de 4-[[[(11-cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il)acetil]-benzoato de *terc*-butilo con ácido trifluoroacético. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10). Rendimiento: 0,9 mg (17 % d. t.)

LC/MS [Método 10]: TR = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 452 (M+H)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 12,7 (s a, 1H), 10,7 (s, 1H), 7,94-7,89 (m, 3H), 7,76-7,69 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 2H).

Ejemplo 5

2-(11-Cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il)-*N*-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]acetamida



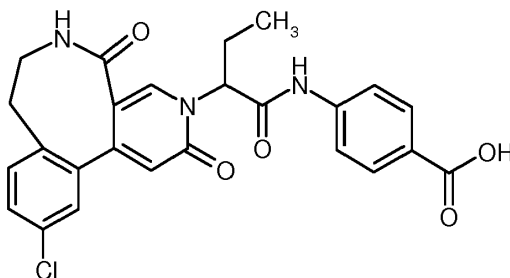
Según el procedimiento general 3 se hicieron reaccionar 10 mg (30 μ mol) de ácido (11-cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il)acético con 6,4 mg (36 μ mol, 1,2 eq.) de 3-(4-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona [Zerban, G. *et al.*, documento WO 2007/071742, ejemplo 1]. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10). Rendimiento: 2,4 mg (15 % d. t.)

LC/MS [Método 10]: TR = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 492 (M+H)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 12,9 (s a, 1H), 10,7 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 4H), 7,73 (t, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,01-2,91 (m, 2H).

Ejemplo 6

Ácido 4-[[[2-(11-cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il)butanoil]-amino]benzoico (mezcla de estereoisómeros)



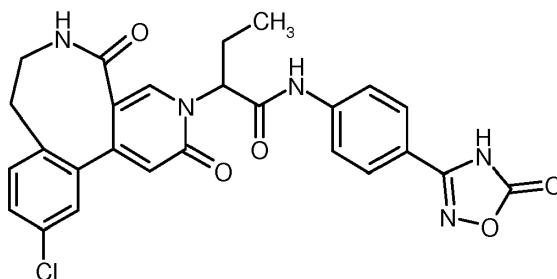
Según el procedimiento general 1 se saponificaron 155 mg (289 μ mol) de 4-[[[2-(11-cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il)butanoil]-amino]benzoato de *terc*-butilo (mezcla de estereoisómeros) con ácido trifluoroacético y 11,6 mg del producto bruto se purificaron por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 9,5 mg (7 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 480 (M+H)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12,8 (s a, 1H), 10,8 (s, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,85/7,79 (2x s, 1H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,33 (2x s, 1H), 5,63-5,56 (m, 1H), 3,51-3,24 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,23-2,01 (m, 2H), 0,92/0,90 (2x t, 3H).

5 Ejemplo 7

2-(11-Cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2H)-il)-N-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]butanamida (mezcla de estereoisómeros)



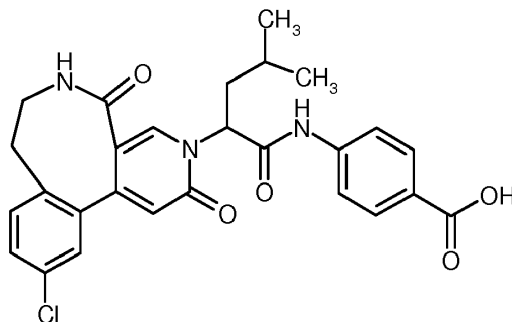
Se disolvieron 14 mg (39 μmol) de ácido 2-(11-cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2H)-il)butanoico (mezcla de estereoisómeros) en 0,7 ml de dimetilformamida y se mezclaron con 6,9 mg (39 μmol) de 3-(4-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona [Zerban, G. *et al.*, documento WO 2007/071742, ejemplo 1] y 5,5 mg (39 μmol) de oxima. A continuación se añadieron gota a gota 6,2 μl (39 μmol) de di-*iso*-propilcarbodiimida y se agitó la solución de reacción durante la noche a 40 °C. El disolvente se separó con presión reducida y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (procedimiento 10). Rendimiento: 3,3 mg (16 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 520 (M+H)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12,8 (s a, 1H), 10,9 (s, 1H), 7,87-7,75 (m, 6H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,34 (2x s, 1H), 5,63-5,56 (m, 1H), 3,51-3,23 (m, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,25-2,03 (m, 2H), 0,92/0,91 (2x t, 3H).

Ejemplo 8

Ácido 4-1[2-(11-cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2H)-il)-4-metilpentanoil]amino}benzoico (mezcla de estereoisómeros)



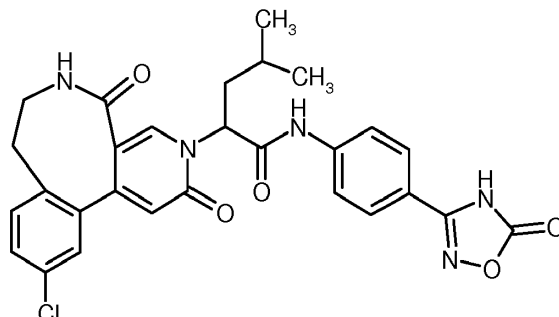
Según el procedimiento general 1 se saponificaron 12 mg (21 μmol) de 4-1[2-(11-cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2H)-il)-4-metilpentanoil]amino}benzoato de *terc*-butilo (mezcla de estereoisómeros) con ácido trifluoroacético. El disolvente se separó con presión reducida, el residuo se evaporó conjuntamente tres veces con diclorometano y tres veces con tolueno y finalmente se liofilizó de acetonitrilo/agua. rendimiento: 8,6 mg (79 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 508 (M+H)⁺,

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12,8 (s a, 1H), 10,9 (s, 1H), 7,94-7,70 (m, 6H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 6,34/6,33 (2x s, 1H), 5,87-5,80 (m, 1H), 3,47-3,23 (m, 2H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,51-1,39 (m, 1H), 0,97-0,91 (m, 6H).

Ejemplo 9

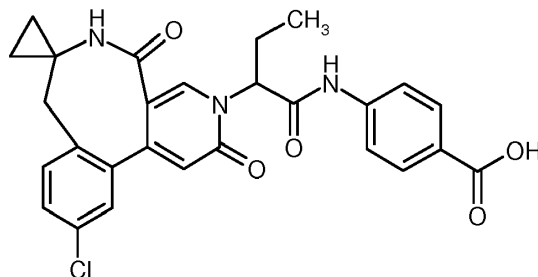
2-(11-Cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il)-4-metil-*N*-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]pentanamida (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Se disolvieron 15 mg (39 μ mol) de ácido 2-(11-cloro-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il)-4-metilpentanoico (mezcla de estereoisómeros) en 0,4 ml de dimetilformamida y se mezclaron con 6,8 mg (39 μ mol) de 3-(4-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona [Zerban, G. *et al.*, 1. documento WO 2007/071742, ejemplo 1] y 5,5 mg (39 μ mol) de oxima. A continuación se añadieron gota a gota 6,0 μ l (39 μ mol) de di-*iso*-propilcarbodiimida y se agitó la solución de reacción durante la noche a 40 °C. Se añadieron otros 14 mg (78 μ mol) de 3-(4-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona y 12 μ l (78 μ mol) de di-*iso*-propilcarbodiimida y se agitó hasta completar la reacción a 40 °C. El disolvente se separó con presión reducida y el residuo por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 6,6 mg (31 % d. t.)
- 10 LC/MS [Método 1]: TR = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 548 (M+H)⁺,
 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,9 (s a, 1H), 10,9 (2x s, 1H), 7,90-7,74 (m, 6H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 6,35/6,34 (2x s, 1H), 5,87-5,80 (m, 1H), 3,46-3,23 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,51-1,39 (m, 1H), 0,97-0,91 (m, 6H).

Ejemplo 10

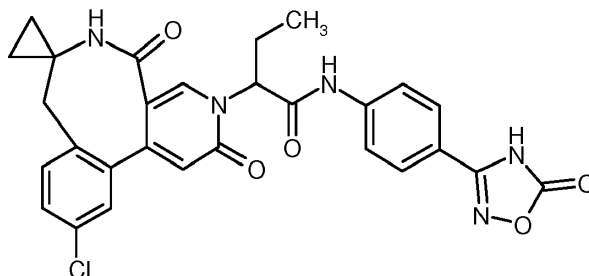
- 20 Ácido 4-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-e][3]benzazocin]-3'-il)butanoil]amino]benzoico (mezcla de estereoisómeros)



- 25 Según el procedimiento general 1 se saponificaron 87,0 mg (155 μ mol) de 4-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-e][3]benzazocin]-3'-il)butanoil]-amino]benzoato de *tert*-butilo (mezcla de estereoisómeros) con ácido trifluoroacético. El disolvente se separó con presión reducida, el residuo se evaporó conjuntamente varias veces con diclorometano y se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 61,5 mg (79 % d. t.)
- LC/MS [Método 1]: TR = 0,82/0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 506 (M+H)⁺,
 30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,8 (s a, 1H), 10,8 (2x s, 1H), 8,15-8,09 (2x s, 1H), 7,94-7,69 (m, 5H), 7,45 (dd, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 6,33/6,32 (2x s, 1H), 5,72/5,62 (2x dd, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,23-2,03 (m, 2H), 1,03-0,87 (m, 4H), 0,80-0,64 (m, 3H).

Ejemplo 11

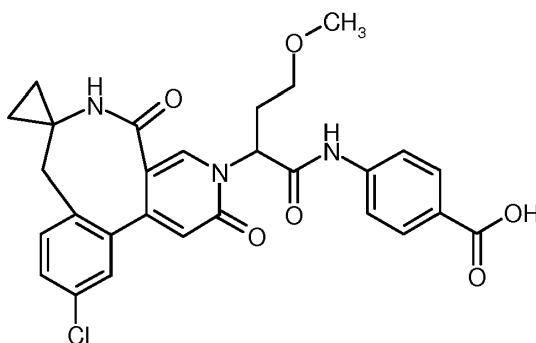
2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-*N*-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]butanamida (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Se disolvieron 8,0 mg (19 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)butanoico (mezcla de estereoisómeros) en 0,4 ml de dimetilformamida y se mezclaron con 3,3 mg (19 μ mol) de 3-(4-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona [Zerban, G. *et al.*, documento WO 2007/071742, ejemplo 1] y 0,3 mg (2 μ mol) de oxima. A continuación se añadieron gota a gota 2,9 μ l (19 μ mol) de di-*iso*-propilcarbodiimida y se agitó la solución de reacción durante la noche a 40 °C. El disolvente se separó con presión reducida y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)] y finalmente mediante HPLC preparativa adicional (procedimiento 10). Rendimiento: 1,1 mg (11 % d. t.)
- 10 LC/MS [Método 10]: TR = 0,96/0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 546 (M+H)⁺,
 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,9 (s a, 1H), 10,8 (2x s, 1H), 8,15/8,09 (2x s, 1H), 7,86-7,70 (m, 5H), 7,45 (dd, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,33/6,32 (2x s, 1H), 5,72/5,62 (2x dd, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 2H), 1,03-0,87 (m, 4H), 0,80-0,65 (m, 3H).

Ejemplo 12

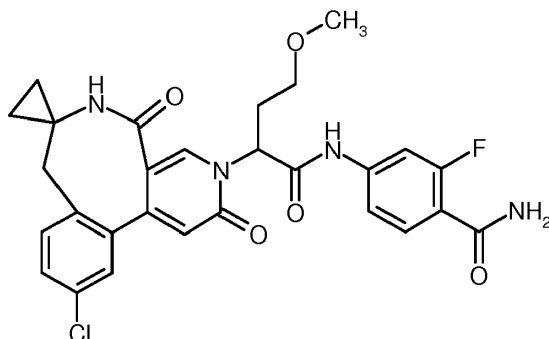
- 20 Ácido 4-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]benzoico (mezcla de estereoisómeros)



- Según el procedimiento general 1 se saponificaron 27 mg (45 μ mol) de 4-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]-amino]benzoato de *terc*-butilo (mezcla de estereoisómeros) con ácido trifluoroacético. El producto bruto se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 13 mg (55 % d. t.)
- 25 LC/MS [Método 2]: TR = 2,27 min/2,31 min; MS (ESIpos): m/z = 536 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,75 (s a, 1H), 10,82/10,75 (2x s, 1H), 8,14/8,07 (2x s, 1H), 7,94-7,71 (2x m, 5H), 7,45 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,86/5,76 (t/dd, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,3-3,14 (m, 2H), 3,23/3,20 (2x s, 3H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 2H), 1,04-0,93 (m, 1H), 0,82-0,72 (m, 2H), 0,72-0,64 (m, 1H).
- 30

Ejemplo 13

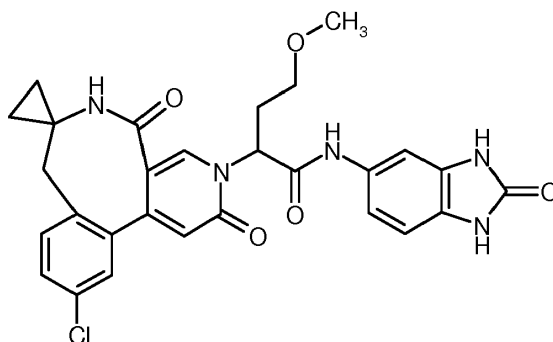
4-[[2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]-2-fluorobenzamida (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Según el procedimiento general 5 se hicieron reaccionar 63 mg (0,15 mmol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) con 35 mg (0,23 mmol, 1,5 eq.) de 4-amino-2-fluorobenzamida. Tras el procesamiento acuoso se purificó el producto bruto por medio de RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 21 mg (24 % d. t.)
- 10 LC/MS [Método 2]: TR = 2,15 min/2,18 min; MS (ESIpos): m/z = 553 (M+H)⁺, ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,90/10,80 (2x s, 1H), 8,14/8,08 (2x s, 1H), 7,87/7,72 (2x s, 1H), 7,71-7,59 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,84/5,73 (t/dd, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,3-3,25 (m, 2H), 3,23/3,20 (2x s, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,45-2,27 (m, 2H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,82-0,63 (m, 3H).

Ejemplo 14

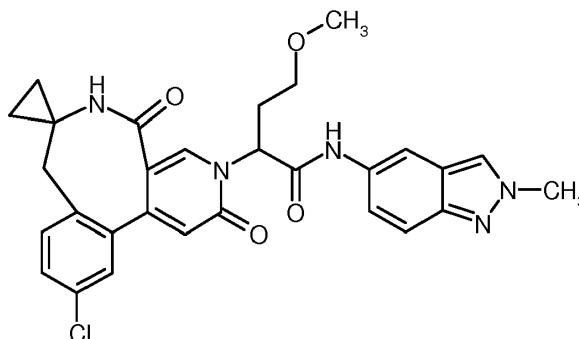
2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxi-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-5-il)butanamida (mezcla de estereoisómeros)



- 20 Según el procedimiento general 3 se hicieron reaccionar 30 mg (72 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) con 12 mg (79 μ mol, 1,1 eq.) de 5-amino-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-ona. El producto bruto se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 21 mg (53 % d. t.)
- 25 LC/MS [Método 1]: TR = 0,68 min/0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 548 (M+H)⁺, ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,59/10,55/10,51 (3x s, 2H), 10,37/10,33 (2x s, 1H), 8,13/8,06 (2x s, 1H), 7,89/7,71 (2x s, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,10/7,07 (2x dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,82/5,76 (t/dd, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,3-3,15 (m, 2H), 3,23/3,21 (2x s, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,43-2,22 (m, 2H), 1,01-0,92 (m, 1H), 0,80-0,61 (m, 3H).

Ejemplo 15

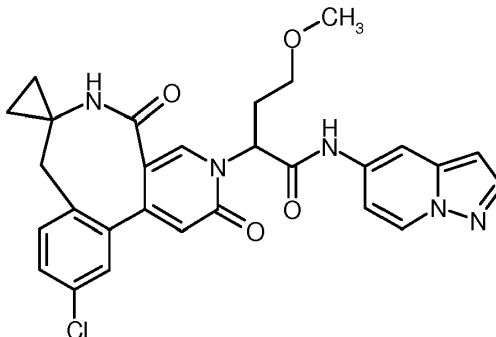
2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxi-*N*-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)butanamida (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Según el procedimiento general 3 se hicieron reaccionar 30 mg (72 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) con 12 mg (79 μ mol, 1,1 eq.) de 2-metil-2*H*-indazol-5-amina. El producto bruto se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 26 mg (66 % d. t.)
- 10 LC/MS [Método 1]: TR = 0,82 min/0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 546 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,45/10,41 (2x s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,91/7,74 (2x s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (dt, 1H), 7,34-7,26 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 5,88/5,80 (t/dd, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,3-3,16 (m, 2H), 3,24/3,21 (2x s, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,45-2,25 (m, 2H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,82-0,62 (m, 3H).

Ejemplo 16

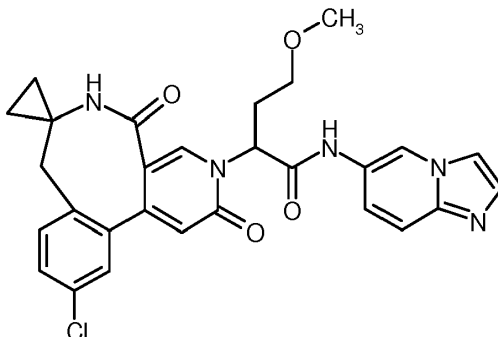
- 15 2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxi-*N*-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)butanamida (mezcla de estereoisómeros)



- 20 Según el procedimiento general 4 se hicieron reaccionar 83 mg (0,2 mmol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) con 35 mg (0,26 mmol, 1,3 eq.) de pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-amina [B.C. Baguley *et al.* Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2012, 20, 69-85]. Tras el procesamiento acuoso se purificó el producto bruto por medio de RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 82 mg (77 % d. t.)
- 25 LC/MS [Método 1]: TR = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 532 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,78/10,70 (2x s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,17-8,05 (m, 2H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,87/5,76 (t/dd, 1H), 3,46-3,77 (m, 1H), 3,3-3,15 (m, 2H), 3,24/3,21 (2x s, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,45-2,28 (m, 2H), 1,02-0,93 (m, 1H), 0,82-0,63 (m, 3H).

Ejemplo 17

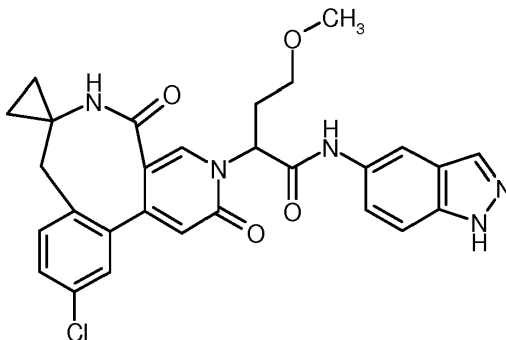
2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-4-metoxibutanamida (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Según el procedimiento general 3 se hicieron reaccionar 30 mg (72 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) con 11 mg (79 μ mol, 1.1 eq.) de imidazo[1,2-*a*]piridin-6-amina. El producto bruto se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 21 mg (54 % d. t.)
- LC/MS [Método 1]: TR = 0,63 min/0,64 min; MS (ESIpos): m/z = 532 (M+H)⁺,
- 10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11,11/10,95 (2x s, 1H), 9,60/9,51 (2x s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,18-8,06 (m, 2H), 7,98-7,89 (m, 1,5H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,76 (s, 0,5H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,91/5,71 (t/dd, 1H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,3-3,14 (m, 1H), 3,24/3,21 (2x s, 3H), 2,70 (dd, 1H), 2,47-2,37 (m, 2H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,83-0,65 (m, 3H).

Ejemplo 18

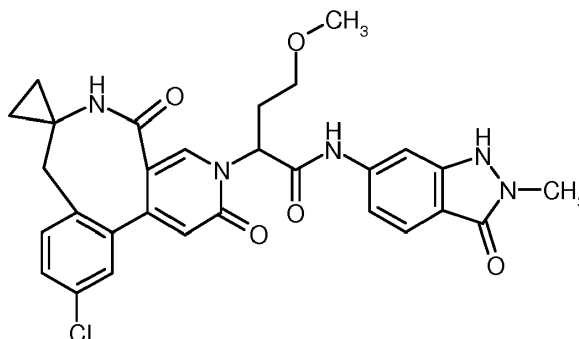
- 15 2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-*N*-(1*H*-indazol-5-il)-4-metoxibutanamida (mezcla de estereoisómeros)



- 20 Según el procedimiento general 3 se hicieron reaccionar 30 mg (72 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) con 11 mg (79 μ mol, 1.1 eq.) de 1*H*-indazol-5-amina. El producto bruto se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 26 mg (68 % d. t.)
- LC/MS [Método 1]: TR = 0,77 min/0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 532 (M+H)⁺,
- 25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 13,00 (s, 1H), 10,52/10,47 (2x s, 1H), 8,14/8,10/8,07 (3x s, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,91/7,74 (2x s, 1H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,89/5,81 (t/dd, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,3-3,15 (m, 2H), 3,25/3,22 (2x s, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,46-2,25 (m, 2H), 1,04-0,93 (m, 1H), 0,82-0,61 (m, 3H).

Ejemplo 19

2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxi-*N*-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-6-il)butanamida (mezcla de estereoisómeros)

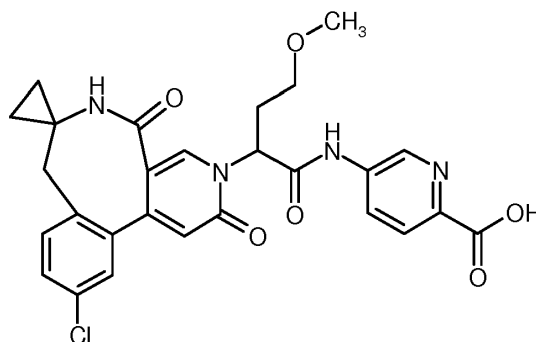


- 5 Según el procedimiento general 1 se saponificaron 81 mg (122 μ mol) de 6-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]-amino]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla de estereoisómeros) con ácido trifluoroacético. El producto bruto se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 35 mg (51 % d. t.)

- 10 LC/MS [Método 1]: TR = 0,70 min/0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 562 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,74/10,70 (2x s, 1H), 10,23/10,21 (2x s, 1H), 8,15/8,09 (2x s, 1H), 7,89/7,73 (2x s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,87/5,79 (t/dd, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,3-3,15 (m, 2H), 3,23/3,21 (m, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,46-2,29 (m, 2H), 1,05-0,93 (m, 1H), 0,82-0,63 (m, 3H).

Ejemplo 20

Ácido 5-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]piridin-2-carboxílico (mezcla de estereoisómeros)

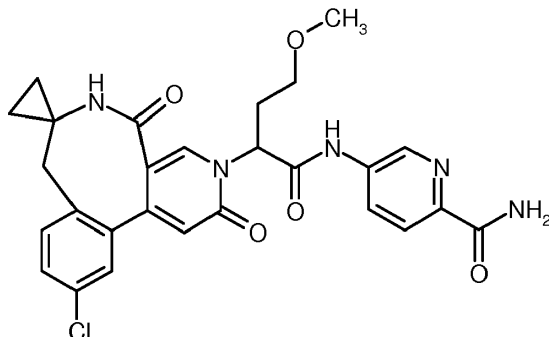


- 20 Según el procedimiento general 2 se saponificaron 135 mg (89 % de pureza, 218 μ mol) de 5-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]piridin-2-carboxilato de metilo (mezcla de estereoisómeros) en presencia de hidróxido de litio. Tras el procesamiento acuoso se purificó el producto bruto por medio de RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 41 mg (35 % d. t.)

- 25 LC/MS [Método 1]: TR = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 537 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 13,0 (s a, 1H), 11,06/10,94 (2x s, 1H), 8,92/8,86 (2x d, 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 8,14/8,09 (2x s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,88/7,74 (2x s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,88/5,74 (t/dd, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,3-3,15 (m, 2H), 3,24/3,21 (2x s, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,47-2,31 (m, 2H), 1,03-0,92 (m, 1H), 0,82-0,64 (m, 3H).

Ejemplo 21

5-[[2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]piridin-2-carboxamida (mezcla de estereoisómeros)

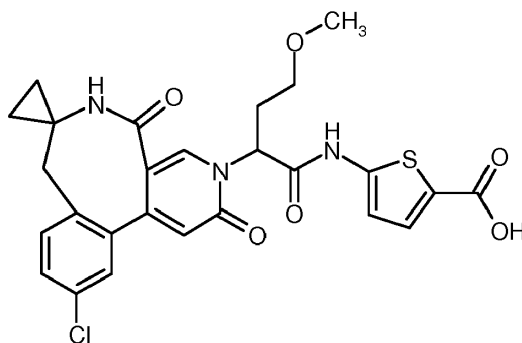


5 Según el procedimiento general 4 se hicieron reaccionar 41 mg (76 μ mol) de ácido 5-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]piridin-2-carboxílico (mezcla de estereoisómeros) con 7 mg (89 μ mol, 1,2 eq.) de acetato de amonio. El producto bruto se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 2 mg (6 % d. t.)

10 LC/MS [Método 2]: TR = 2,03 min/2,07 min; MS (ESIpos): m/z = 536 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 11,08-10,85 (m, 1H), 8,94-8,79 (m, 1H), 8,28-8,17 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,07-7,97 (m, 2H), 7,89/7,73 (2x s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,37-7,24 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,93-5,70 (2x m, 1H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,3-3,13 (m, 2H), 3,24/3,21 (2x s, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,46-2,29 (m, 2H), 1,04-0,93 (m, 1H), 0,83-0,63 (m, 3H).

Ejemplo 22

Ácido 5-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]tiofen-2-carboxílico (mezcla de estereoisómeros)

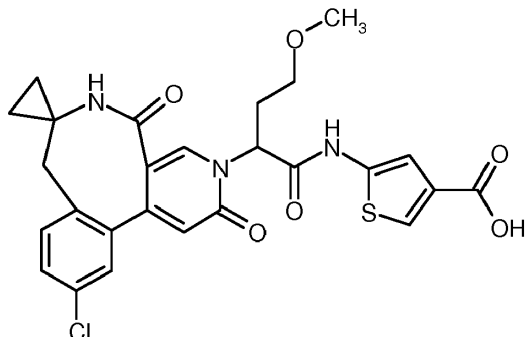


20 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 66 mg (0,12 mmol) de 5-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]tiofen-2-carboxilato de metilo (mezcla de estereoisómeros) con hidróxido de litio. Tras el procesamiento acuoso se purificó el producto bruto por medio de RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 10 mg (15 % d. t.)

25 LC/MS [Método 2]: TR = 2,31 min/2,35 min; MS (ESIpos): m/z = 542 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,6 (s a, 1H), 12,13/11,96 (2x s, 1H), 8,14/8,09 (2x s, 1H), 7,89/7,74 (2x s, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 6,84-6,76 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,86/5,68 (2x dd, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,3-3,14 (m, 2H), 3,23/3,20 (2x s, 3H), 2,70 (dd, 1H), 2,47-2,29 (m, 2H), 1,04-0,93 (m, 1H), 0,82-0,64 (m, 3H).

Ejemplo 23

Ácido 5-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]tiofen-3-carboxílico (mezcla de estereoisómeros)

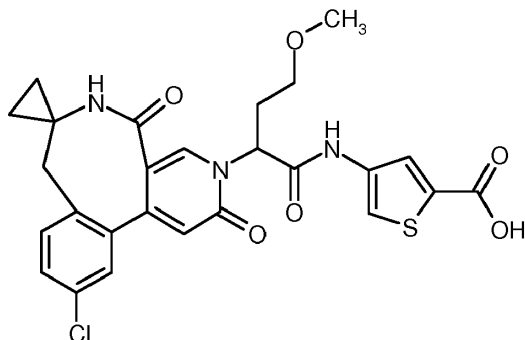


5 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 116 mg (0,21 mmol) de 5-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]tiofen-3-carboxilato de metilo (mezcla de estereoisómeros) con hidróxido de litio (agitación a 80 °C de temperatura de baño de aceite durante 50 h). Tras el procesamiento acuoso se purificó el producto bruto por medio de RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 9 mg (8 % d. t.)

10 LC/MS [Método 1]: TR = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 542 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,5 (s a, 1H), 11,87/11,68 (2x s, 1H), 8,13/8,09 (2x s, 1H), 7,88/7,73 (2x s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,85/5,66 (2x dd, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,3-3,14 (m, 2H), 3,24/3,21 (2x s, 3H), 2,70 (dd, 1H), 2,46-2,28 (m, 2H), 1,04-0,92 (m, 1H), 0,82-0,64 (m, 3H).

Ejemplo 24

Ácido 4-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]tiofen-2-carboxílico (mezcla de estereoisómeros)

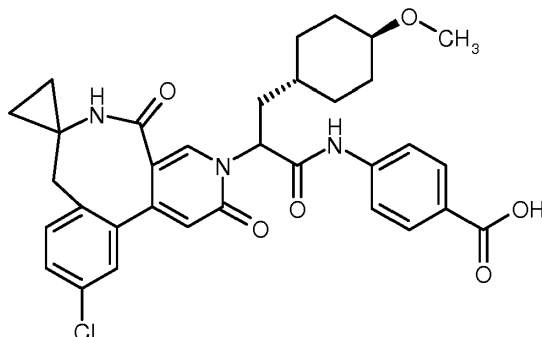


20 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 83 mg (0,15 mmol) de 4-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-4-metoxibutanoil]amino]tiofen-2-carboxilato de metilo (mezcla de estereoisómeros) con hidróxido de litio (agitación a 80 °C de temperatura de baño de aceite durante 3 h). Tras el procesamiento acuoso se purificó el producto bruto por medio de RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 55 mg (68 % d. t.)

25 LC/MS [Método 2]: TR = 2,33/2,36 min; MS (ESIpos): m/z = 542 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 13,2 (s a, 1H), 11,00/10,88 (2x s, 1H), 8,13/8,09 (2x s, 1H), 7,87/7,72 (2x s, 1H), 7,85-7,77 (2x dd, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,80/5,66 (2x dd, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,3-3,16 (m, 2H), 3,24/3,21 (2x s, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,46-2,25 (m, 2H), 1,02-0,92 (m, 1H), 0,81-0,63 (m, 3H).

Ejemplo 25

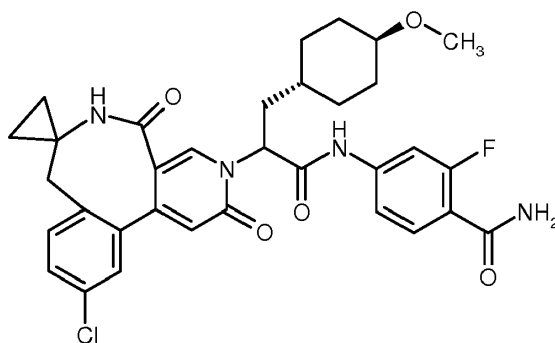
Ácido 4-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)propanoil]amino]benzoico (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Según el procedimiento general 6 se saponificaron 41 mg (65 μ mol) de 4-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)propanoil]amino]-benzoato de etilo (mezcla de estereoisómeros) con 42,3 mg (130 μ mol, 2 eq.) de carbonato de cesio. El producto
bruto se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente:
10 gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 6,1 mg (15 % d. t.)
LC/MS [Método 2]: TR = 2,69 min/2,76 min; MS (ESIpos): m/z = 604 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,80/10,75 (2x s, 1H), 8,16/8,09 (2x s, 1H), 7,92-7,62 (m, 5H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,33/6,32 (2x s, 1H), 5,93/5,83 (2x dd, 1H), 3,22/3,20 (2x s, 3H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,34-1,70 (m, 6H), 1,16-0,61 (m, 9H).

Ejemplo 26

Amida de ácido 4-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)propanoil]amino]-2-fluorobenzoico (mezcla de estereoisómeros)

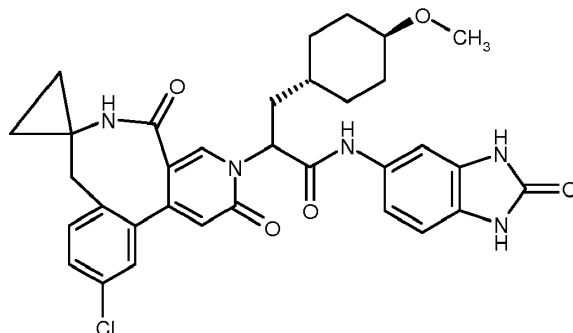


- 20 De acuerdo con el procedimiento general 7 se llevaron a reacción 50,0 mg (103 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-(*trans*-4-metoxi-
ciclohexil)propanoico (mezcla de estereoisómeros), 15,9 mg (103 μ mol) de 4-amino-2-fluorobenzamida, 10 mg (72 μ mol) de oxima y 16,0 μ l (103 μ mol) de DIC en 1 ml de dimetilformamida. El disolvente se separó con presión
reducida y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/ 0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90
25 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 30,4 mg (47 % d. t.)
LC/MS [Método 1]: TR = 0,87 min, 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 621 (M+H)⁺
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,92/10,85 (2x s, 1H), 8,17/8,10 (2x s, 1H), 7,87-7,27 (m, 9H), 6,34/6,33 (2x s, 1H), 5,91/5,79 (2x dd, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 3,22/3,20 (2x s, 3H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,67 (dd, 1H), 2,34-1,71 (m, 6H), 1,16-0,60 (m, 9H).

30

Ejemplo 27

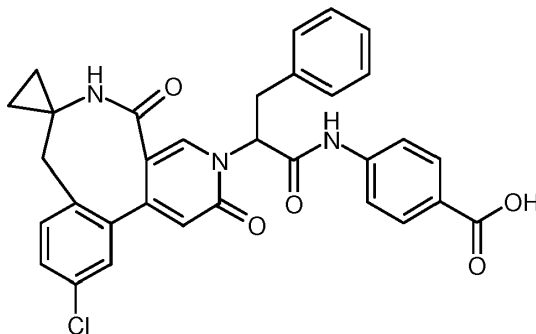
2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-5-il)-propanamida (mezcla de estereoisómeros)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 7 se llevaron a reacción 30 mg (62 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)propanoico (mezcla de estereoisómeros), 9,2 mg (62 μ mol) de 5-amino-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-ona, 6,2 mg (43 μ mol) de oxima y 9,6 μ l (62 μ mol) de DIC en 1 ml de dimetilformamida. El disolvente se separó con presión reducida y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10 μ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (de 0 a 3 min 10 % de acetonitrilo, hasta 35 min 90 % de acetonitrilo y otros 3 min 90 % de acetonitrilo)]. Rendimiento: 30,0 mg (78 % d. t.)
- 10 LC/MS [Método 1]: TR = 0,81 min, 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 616 (M+H)⁺
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,60/10,55 (2x s, 1H), 10,51 (s, 1H), 10,39/10,37 (2x s, 1H), 8,15/8,08 (2x s, 1H), 7,88/7,68 (2x s, 1H), 7,47-7,26 (m, 4H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,32/6,31 (2x s, 1H), 5,87/5,81 (2x dd, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,22/3,20 (2x s, 3H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,25-1,71 (m, 6H), 1,16-0,58 (m, 9H).
- 15

Ejemplo 28

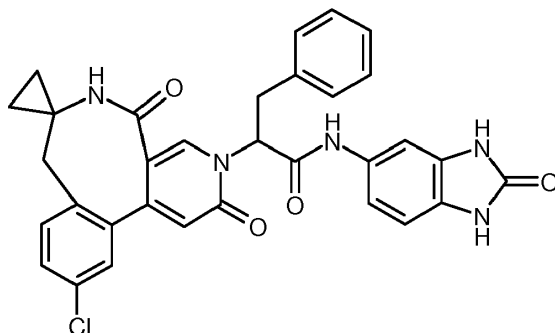
Ácido 4-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-fenilpropanoil]amino]benzoico (mezcla de estereoisómeros)



- 20 Según el procedimiento general 1 se saponificaron 88 mg (14 μ mol) de 4-[[2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-fenilpropanoil]-amino]benzoato de *terc*-butilo (mezcla de estereoisómeros) con ácido trifluoroacético. El producto bruto se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 27 mg (33 % d. t.)
- 25 LC/MS [Método 2]: TR = 2,83 min/2,90 min; MS (ESIpos): m/z = 568 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,75 (s a, 1H), 10,96/10,78 (2x s, 1H), 8,09/8,00 (2x s, 1H), 7,98-7,83 (m, 3H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,37-7,10 (m, 7H), 6,28/6,03 (2x dd, 1H), 6,22/6,18 (2x s, 1H), 3,64-3,46 (m, 2H), 3,20/3,03 (2x d, 1H), 2,62 (d, 0,4H), 0,97-0,83 (m, 1H), 0,76-0,56 (m, 2H), 0,36-0,21 (m, 1H).

Ejemplo 29

2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-5-il)-3-fenilpropanamida (mezcla de estereoisómeros)

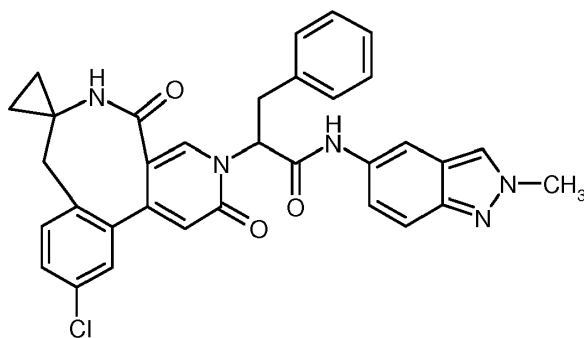


5 Según el procedimiento general 5 se hicieron reaccionar 30 mg (63 % de pureza, 42 μ mol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-fenilpropanoico (mezcla de estereoisómeros) con 9 mg (63 μ mol, 1,5 eq.) de 5-amino-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-ona. El producto bruto se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 16 mg (64 % d. t.)

10 LC/MS [Método 11]: TR = 1,49 min/1,53 min; MS (ESIpos): m/z = 580 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,62/10,57/10,53/10,50/10,36 (6x s, 3H), 8,10/8,00/7,95/7,84 (4x s, 2H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,36-7,15 (m, 7H), 7,10/7,05 (2x dd, 1H), 6,88/6,87 (2x d, 1H), 6,22/6,02 (2x dd, 1H), 6,21/6,17 (2x s, 1H), 3,55-3,43 (m 2H), 3,20/3,03 (2x d, 1H), 2,62/2,54 (2x d, 1H), 0,96-0,84 (m, 1H), 0,75-0,56 (m, 1,5H), 0,38-0,22 (m, 1,5H).

Ejemplo 30

2-(11'-Cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-*N*-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)-3-fenilpropanamida (mezcla de estereoisómeros)

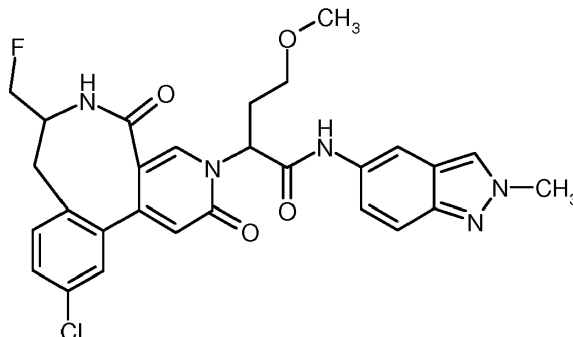


20 Según el procedimiento general 5 se hicieron reaccionar 118 mg (63 % de pureza, 0,17 mmol) de ácido 2-(11'-cloro-2',5'-dioxo-2',5',6',8'-tetrahidro-3'*H*-espiro[ciclopropan-1,7'-pirido[3,4-*e*][3]benzazocin]-3'-il)-3-fenilpropanoico (mezcla de estereoisómeros) con 37 mg (25 mmol, 1,5 eq.) de 2-metil-2*H*-indazol-5-amina. El producto bruto se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 33 mg (35 % d. t.)

25 LC/MS [Método 1]: TR = 0,93 min/0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 578 (M+H)⁺,
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,59/10,43 (2x s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17/8,09/8,02/7,95/7,86 (5x s, 3H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,38-7,10 (m, 8H), 6,28/6,06 (2x dd, 1H), 6,22/6,18 (2x s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,20/3,04 (2x d, 1H), 2,62/2,54 (2x d, 1H), 0,97-0,85 (m, 1H), 0,77-0,57 (m, 2H), 0,39-0,23 (m, 1H).

Ejemplo 31

2-[11-Cloro-7-(fluorometil)-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il]-4-metoxi-*N*-(2-metil-2*H*-indazol-5-il)butanamida (mezcla de estereoisómeros)

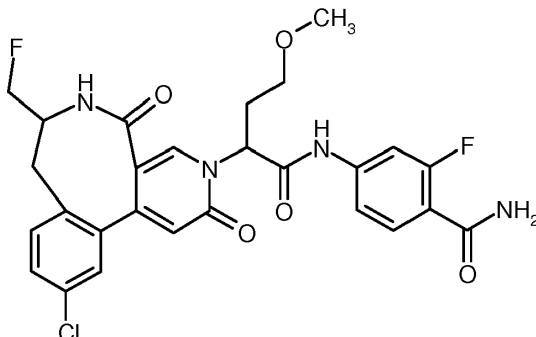


- 5 Según el procedimiento general 5 se hicieron reaccionar 10 mg (24 μ mol) de ácido 2-[11-cloro-7-(fluorometil)-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) con 6,3 mg (43 μ mol, 1,8 eq.) de 2-metil-2*H*-indazol-5-amina. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 5 mg (38 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 552 ($M+H$)⁺,
 10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,50-10,31 (m, 1H), 8,28-8,21 (m, 1H), 8,15-8,06 (m, 1H), 8,01-7,70 (m, 2H), 7,59-7,39 (m, 3H), 7,33-7,21 (m, 2H), 6,40-6,21 (m, 1H), 5,82-5,66 (m, 1H), 4,57-4,28 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,12-3,98 y 3,68-3,50 (2x m, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 4H), 3,13-2,94 (m, 1H), 2,73-2,57 (m, 1H), 2,44-2,24 (m, 3H).

Ejemplo 32

- 15 4-({2-[11-Cloro-7-(fluorometil)-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-2-fluorobenzamida (mezcla de estereoisómeros)

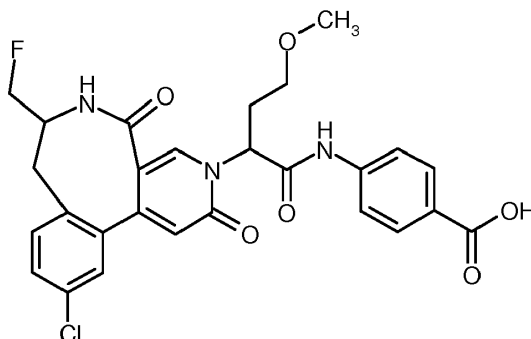


- 20 Según el procedimiento general 5 se hicieron reaccionar 15 mg (35 μ mol) de ácido 2-[11-cloro-7-(fluorometil)-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (mezcla de estereoisómeros) con 8,5 mg (53 μ mol, 1,5 eq.) de 4-amino-2-fluorobenzamida. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 7 mg (35 % d. t.)

LC/MS [Método 1]: TR = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 559 ($M+H$)⁺,
 25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,79-10,69 (m, 1H), 8,02-7,22 (m, 10H), 6,39-6,23 (m, 1H), 5,77-5,58 (m, 1H), 4,56-4,27 (m, 2H), 4,14-3,96 y 3,69-3,52 (2x m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 3H), 3,14-2,95 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 1H), 2,46-2,26 (m, 2H).

Ejemplo 33

Ácido 4-({2-[11-cloro-7-(fluorometil)-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}amino)benzoico (mezcla de estereoisómeros)



- 5 Según el procedimiento general 2 se hicieron reaccionar 19 mg (34 μ mol) de 4-({2-[11-cloro-7-(fluorometil)-2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-e][3]benzazocin-3(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}amino)benzoato de metilo (mezcla de estereoisómeros). El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 8 mg (43 % d. t.)
- LC/MS [Método 1]: TR = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 542 (M+H)⁺,
- 10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,77 (s a, 1H), 10,78-10,62 (m, 1H), 8,00-7,69 (m, 6H), 7,53-7,41 (m, 2H), 7,34-7,19 (m, 1H), 6,39-6,21 (m, 1H), 5,81-5,69 (m, 1H), 4,56-4,28 (m, 2H), 4,13-3,96 y 3,72-3,50 (2x m, 1H), 3,53-3,37 (m, 2H), 3,23-2,94 (m, 5H), 2,72-2,57 (m, 1H), 2,44-2,24 (m, 2H).

B) Evaluación de la actividad fisiológica

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

a) Descripciones del ensayo (*in vitro*)**a.1) Medición de la inhibición de FXIa**

- 20 Para la determinación de la inhibición del factor XIa de las sustancias de acuerdo con la invención se usa un sistema de ensayo bioquímico, en el que se usa la reacción de un sustrato del factor XIa peptídico para la determinación de la actividad enzimática de factor XIa humano. A este respecto, el factor XIa escinde del sustrato del factor XIa peptídico la aminometilcoumarina (AMC) C-terminal, cuya fluorescencia se mide. Las determinaciones se realizan en placas de microtitulación.

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

Tabla A

N.º de ejemplo	Cl ₅₀ [nM]		N.º de ejemplo	Cl ₅₀ [nM]
1	420		2	280
3	180		4	720
5	350		6	28
7	44		8	36
9	140		10	7,7
11	16		12	1,9
13	27		14	18
15	8,2		16	11
17	44		18	21
19	8,4		20	47
21	34		22	4,0
23	100		24	35
25	2,5		26	34
27	18		28	1,8
29	4,5		30	4,5
31	2,8		32	5,3
33	1,2			

a.2) Determinación de la selectividad

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

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

La acción de las sustancias de prueba en el trombograma (ensayo de generación de trombina de acuerdo con Hemker) se determina *in vitro* en plasma humano (Octaplas® de la empresa Octapharma).

- 20 En el ensayo de generación de trombina de acuerdo con Hemker, la actividad de trombina en el plasma de coagulación se determina midiendo los productos de escisión fluorescentes del sustrato I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem). Las reacciones se realizan en presencia de concentraciones variables de sustancia de prueba o del correspondiente disolvente. Para iniciar la reacción se usan los reactivos de la empresa Thrombinoscope (30 pM o 0,1 pM de factor tisular recombinante, 24 µM de fosfolípidos en HEPES). Además, se usa un calibrador de trombina de la empresa Thrombinoscope cuya actividad amidolítica es necesaria para calcular la actividad de trombina en una muestra con cantidad desconocida de trombina. La realización del ensayo se lleva a cabo según las indicaciones del fabricante (Thrombinoscope BV): se incuban 4 µl de sustancia de ensayo o del disolvente, 76 µl de plasma y 20 µl de reactivo PPP o calibrador de trombina a 37 °C durante 5 min. Después de la adición de 20 µl de 2,5 mM de

sustrato de trombina en 20 mM de HEPES, 60 mg/ml de BSA, 102 mM de cloruro de calcio, se mide la generación de trombina cada 20 s durante un período de 120 min. La medición se lleva a cabo mediante el uso de un fluorómetro (Fluoroskan Ascent) de la empresa Thermo Electron, que está equipado con un par de filtros 390/460 NM y un distribuidor.

- 5 Mediante el uso del “software Thromboscope”, se calcula el trombograma y se representa mediante un gráfico. Se calculan los siguientes parámetros: tiempo muerto, tiempo al pico, pico, ETP (potencial de trombina endógena) y la cola de inicio.

a.4) Determinación de la acción anticoagulante

- 10 La acción anticoagulante de las sustancias de prueba se determina *in vitro* en plasma humano y de rata. A este fin, se extrae sangre en una relación de mezclado de citrato de sodio/sangre de 1:9 usando una solución de citrato de sodio de 0,11 molar como patrón. Inmediatamente después de haberse extraído la sangre, se mezcla bien y se centrifuga a aprox. 4000 g durante 15 minutos. El sobrenadante se pipetea.

- 15 Se determina el tiempo de protrombina (PT, sinónimos: tiempo de tromboplastina, ensayo rápido) en presencia de concentraciones variables de sustancia de prueba o el correspondiente disolvente mediante el uso del kit de ensayo comercial (Neoplastin® de la empresa Boehringer Mannheim o Hemoliance® RecombiPlastin de la empresa Instrumentation Laboratory). Los compuestos de prueba se incuban con el plasma a 37 °C durante 3 minutos. Luego se inicia la coagulación por adición de tromboplastina y se determina el momento del comienzo de la coagulación. Se determina la concentración de la sustancia de prueba que efectúa una duplicación del tiempo de protrombina.

- 20 Se determina el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) en presencia de concentraciones variables de la sustancia de prueba o el correspondiente disolvente mediante el uso de un kit de ensayo comercial (reactivo PTT de la empresa Roche). Los compuestos de prueba se incuban con el plasma y el reactivo PTT (cefalina, caolín) a 37 °C durante 3 minutos. Luego se inicia la coagulación adicionando 25 mM de cloruro de calcio y se determina el momento del comienzo de la coagulación. Se determina la concentración de la sustancia de prueba que efectúa una prolongación al 50 % o bien una duplicación del APTT.

25 a.5) Determinación de la actividad de caliceína plasmática

- 30 Para la determinación de la inhibición de caliceína plasmática de las sustancias de acuerdo con la invención se usa un sistema de ensayo bioquímico, en el que se usa la reacción de un sustrato de caliceína plasmática peptídica para la determinación de la actividad enzimática de caliceína plasmática humana. A este respecto, la caliceína plasmática escinde del sustrato de caliceína plasmática peptídica la aminometilcoumarina (AMC) C-terminal, cuya fluorescencia se mide. Las determinaciones se realizan en placas de microtitulación.

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

Tabla B

N.º de ejemplo	CI_{50} [nM]		N.º de ejemplo	CI_{50} [nM]
1	>10000		2	4900
3	>50000		4	18000
5	8300		6	1900
7	3300		8	680
9	3800		10	2100
11	1700		12	390

(continuación)

N.º de ejemplo	CI ₅₀ [nM]		N.º de ejemplo	CI ₅₀ [nM]
13	780		14	230
15	240		16	210
17	1200		18	330
19	230		20	4500
21	910		22	340
23	3900		24	800
25	370		26	740
27	250		28	55
29	42		30	45
31	42		32	100
33	97			

a.6) Determinación de la integridad endotelial

- La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención se caracteriza por medio de un ensayo de permeabilidad *in-vitro* en células de la vena del cordón umbilical humano "*human umbilical venous cells*" (HUVEC). Por medio del aparato EOS (EC IS: Electric Cell-substrate Impedance Sensing; Applied Biophysics Inc; Troy, NY) pueden medirse continuamente diferencias de la resistencia eléctrica transendotelial (TEER) a través de una monocapa de células endoteliales que se colocó en placa a través de electrodos de oro. Las HUVEC se siembran en una placa de electrodos con detector de 96 pocillos (96W1 E, Ibidi GmbH, Martinsried). Se induce una hiperpermeabilidad de la monocapa de células confluyente producida por medio de estimulación con cininógeno, precalicreína y factor XII (en cada caso 100 nM). Los compuestos de acuerdo con la invención se añaden antes de la adición de las sustancias indicadas anteriormente. Las concentraciones habituales de los compuestos son 1×10^{-10} a 1×10^{-6} M.

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

- En otro modelo de hiperpermeabilidad se determina la actividad de las sustancias sobre la modulación de la permeabilidad macromolecular. Las HUVEC se siembran en una membrana de filtro trans-pocillo revestida con fibronectina (placas de 24 pocillos, inserto de 6,5 mm con membrana de policarbonato 0,4 µM; Costar #3413). La membrana de filtro separa el espacio de cultivo celular superior del inferior con la capa de células endoteliales confluyente sobre la base del espacio de cultivo celular superior. Al medio del espacio superior se añaden 250 g/ml de FITC-dextrano 40 kDa (Invitrogen, D1844). Se induce una hiperpermeabilidad de la monocapa por medio de estimulación con cininógeno, precalicreína y factor XII (en cada caso 100 nM). Se extraen muestras de medio cada 30 min desde la cámara inferior y se determina la fluorescencia relativa, como parámetro de las modificaciones de la permeabilidad macromolecular dependiendo del tiempo, con un fluorímetro. Los compuestos de acuerdo con la invención se añaden antes de la adición de las sustancias indicadas anteriormente. Las concentraciones habituales de los compuestos son 1×10^{-10} a 1×10^{-6} M.

b) Determinación de la acción antitrombótica (*in vivo*)**b.1) Modelo de trombosis arterial (trombosis inducida por cloruro de hierro(II)) en combinación con tiempo de hemorragia en la oreja en el conejo**

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

- Se anestesian conejos macho (CrI:KBL (NZW)BR, Charles River) con dieta normal con un peso de 2,2 - 2,5 kg de peso corporal mediante administración intramuscular de xilacina y ketamina (Rompun, Bayer, 5 mg/kg y Ketavet, Pharmacia & Upjohn GmbH, 40 mg/kg de peso corporal). La anestesia se respalda además mediante administración intravenosa de los mismos preparados (bolo: infusión continua) a través de la vena de la oreja derecha.

Tras la exposición de la arteria carótida derecha se genera el daño vascular de manera que un trozo de papel de

filtro (10 mm x 10 mm) sobre una tira de Parafilm® (25 mm x 12 mm) se enrolla alrededor de la arteria carótida, sin alterar debido a ello el flujo sanguíneo. El papel de filtro contiene 100 µl de una solución al 13 % de cloruro de hierro(II) (Sigma) en agua. Tras 5 min se separa el papel de filtro y se lava el vaso dos veces con solución acuosa al 0,9 % de cloruro de sodio. 30 min tras la lesión se disecciona la arteria carótida en la zona del daño y se extrae y se pesa el material trombótico eventualmente existente.

Las sustancias de prueba se administran por vía intravenosa a través de la vena femoral a los animales anestesiados o por vía oral por medio de alimentación forzada a los animales despiertos en cada caso 5 min o bien 2 h antes del daño.

El tiempo de hemorragia en la oreja se determina 2 min tras el daño de la arteria carótida. Para ello se rasura la oreja izquierda y se coloca un corte definido de 3 mm de longitud (número de artículo de Klinge 10-150-10, Martin, Tuttlingen, Alemania) de manera paralela al eje longitudinal de la oreja. A este respecto se presta atención a no lesionar ningún vaso visible. La sangre que sale eventualmente se absorbe en intervalos de 15 segundos con trozos de papel de filtro pesados de manera precisa, sin tocar directamente la herida. El tiempo de hemorragia se calcula como el intervalo de tiempo desde la colocación del corte hasta el momento en el que ya no es detectable sangre en el papel de filtro. El volumen de sangre que ha salido se calcula tras pesada de los trozos de papel de filtro.

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

c.1) Ensayo de la actividad de sustancias en el modelo de neovascularización coroidea inducida por láser

Este estudio sirve para someter a estudio la actividad de una sustancia de prueba sobre la reducción de la extravasación/formación de edema y/o la neovascularización coroidea en el modelo de rata de la neovascularización coroidea inducida por láser.

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

En el día 21 se realiza una angiografía por medio de un retinógrafo de fluorescencia (por ejemplo Kowe, HRA). En narcosis y tras una nueva dilatación de la pupila se inyecta un colorante de fluoresceína sódica al 10 % por vía subcutánea (s.c.). 2-10 min más tarde se registran imágenes del fondo de ojo. La intensidad de la extravasación/del edema, representada mediante la fuga de fluoresceína, se evalúa por de dos a tres observadores ciegos y se clasifica en grados de gravedad de 0 (ninguna extravasación) a 3 (fuerte coloración a través de la propia lesión).

Tras la muerte de los animales en el día 23 se extraen los ojos y se fijan en solución al 4 % de paraformaldehído durante una hora a temperatura ambiente. Tras un paso de lavado se cristaliza cuidadosamente la retina y se colorea el complejo corioideoescleral con un anticuerpo anti FITC-isolectina B4 y a continuación se coloca de manera plana sobre un portaobjetos. Los preparados así obtenidos se evalúan por medio de un microscopio de fluorescencia (Apotom, Zeiss) con una longitud de onda de excitación de 488 nm. La superficie o bien el volumen de la neovascularización coroidea (en µm² o bien µm³) se calcula mediante análisis morfológico por medio del software Axiovision 4,6.

c.2) Ensayo de la actividad de sustancias en el modelo de retinopatía inducida por oxígeno

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

El objetivo de este estudio es estudiar la actividad de dosis administradas diariamente de manera sistémica del compuesto de prueba sobre el crecimiento de los vasos retinianos en el modelo de retinopatía inducida por oxígeno. Neonatos de ratones C57B1 / 6 y sus madres se exponen en el día 7 postnatal (PD7) a una hiperoxia (70 % de

- 5 oxígeno) durante 5 días. A partir de PD12, se mantienen los ratones en condiciones normóxicas (aire ambiente, 21 % de oxígeno) hasta el PD17. Desde el día 12 hasta el día 17 se tratan los ratones diariamente con la sustancia de prueba o el correspondiente vehículo. En el día 17 se narcotizan todos los ratones con isofluran y a continuación se sacrifican mediante desnucamiento. Los ojos se extraen y se fijan en un 4 % de formalina. Tras el lavado en solución de cloruro de sodio tamponada con fosfato se prepara la retina, se genera un preparado plano de ello y se colorea éste con anticuerpo anti-isolectina B4. La cuantificación de los vasos que crecen de nuevo se realiza usando un Zeiss ApoTome.

C) Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas

- 10 Las sustancias de acuerdo con la invención se pueden convertir en preparaciones farmacéuticas de la siguiente forma:

Comprimido:

Composición:

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

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

Preparación:

- 20 La mezcla del compuesto del ejemplo 1, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. Después del secado, el granulado se mezcla con el estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se comprime con una prensa de preparación de comprimidos convencional (véase anteriormente el formato del comprimido).

Suspensión oral:

Composición:

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

- 25 Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

El Rhodigel se suspende en etanol, se añade el compuesto del ejemplo 1 a la suspensión. El agua se adiciona mientras se agita. La mezcla se agita durante aprox. 6 horas hasta que se completa el hinchamiento del Rhodigel.

Solución o suspensión para la administración tópica en el ojo (gotas oculares):

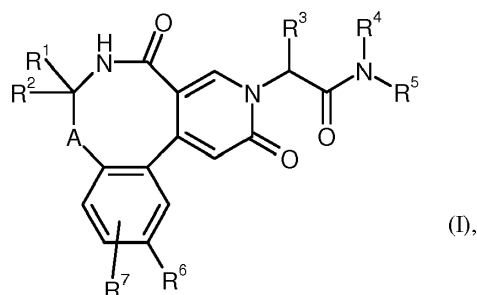
- 30 Una preparación farmacéutica estéril para la administración tópica en el ojo puede prepararse mediante reconstitución de un liofilizado del compuesto de acuerdo con la invención en solución estéril de cloruro de sodio. Como conservante para una solución o suspensión de este tipo es adecuado, por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

Solución o suspensión para la administración tópica en el ojo (gotas oculares):

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula

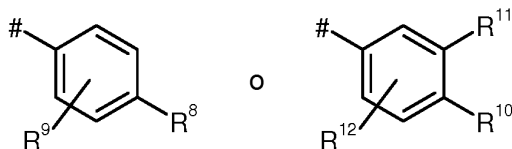


en la que

- 5 A representa un enlace o -CH₂-,
 R¹ representa hidrógeno o metilo,
 en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente flúor,
 R² representa hidrógeno o metilo,

o

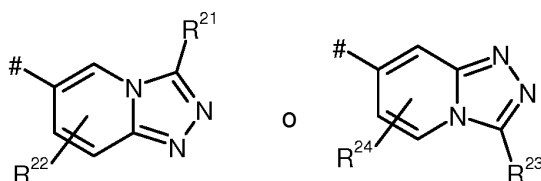
- 10 R¹ y R² forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopropilo,
 R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-
 2-hidroxiprop-1-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-metoxiprop-1-ilo, 3,3,3-trifluoro-2-etoxiprop-1-ilo, prop-2-en-1-ilo, ciclopropiloxi
 o ciclobutiloxi,
 en el que alquilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por flúor,
 ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C₃-C₆, oxo-
 heterociclilo de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxanilo, oxazolilo, fenilo y piridilo,
 en el que cicloalquilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados
 del grupo que está constituido por flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo,
 difluorometoxi y trifluorometoxi,
 R⁴ representa hidrógeno,
 R⁵ representa un grupo de fórmula



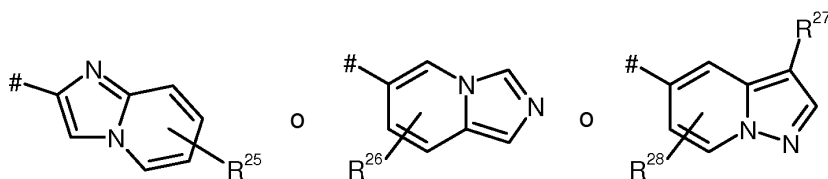
o



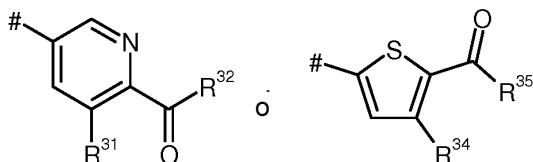
- 25 o



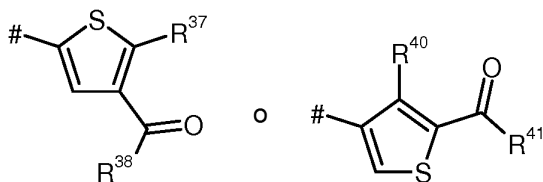
o



o



o



5

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

R⁸ representa hidroxycarbonilo, aminocarbonilo o heterociclilo de 5 miembros,

en el que heterociclilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por oxo, hidroxilo, tioxo, sulfanilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-hidroxycarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo y 2-metoxycarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,

en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,

R⁹ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

R¹⁰ y R¹¹ junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un heterociclo de 5 miembros,

en el que el heterociclo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por oxo, cloro, hidroxilo, hidroxycarbonilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 2-hidroxycarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo y 2-metoxi-carbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,

R¹² representa hidrógeno, cloro, flúor, metilo o metoxi,

Y¹ representa un átomo de nitrógeno o C-R¹⁵,

en el que

R¹⁵ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo, metoxi o alcóxicarbonilo C₁-C₃,

Y² representa un átomo de nitrógeno o C-R¹⁶,

en el que

R¹⁶ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,

R¹³ representa hidrógeno, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilmetilo o fenilo,

en el que fenilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes flúor,

R¹⁴ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

Y³ representa un átomo de nitrógeno o C-R¹⁹,

en el que

R¹⁹ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,

Y⁴ representa un átomo de nitrógeno o C-R²⁰,

en el que

R²⁰ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,

R¹⁷ representa hidrógeno, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilmetilo, alcóxicarbonilo C₁-C₃ o aminocarbonilo,

R¹⁸ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
 R²¹ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, metoxi, alquilaminometilo C₁-C₃ o morfolinilmetilo,
 R²² representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
 R²³ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,
 R²⁴ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
 R²⁵ representa hidrógeno, hidroxycarbonilo o hidroxycarbonilmetilo,
 R²⁶ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
 R²⁷ representa hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C₁-C₃ o alquilaminocarbonilo C₁-C₃,
 en el que alquilaminocarbonilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está
 constituido por hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,
 R²⁸ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
 R³¹ representa hidrógeno o flúor,

R³² representa hidroxilo o -NHR³³,
 en el que

R³³ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R³⁴ representa hidrógeno o flúor,
 R³⁵ representa hidroxilo o -NHR³⁶,
 en el que

R³⁶ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R³⁷ representa hidrógeno o flúor,
 R³⁸ representa hidroxilo o -NHR³⁹,
 en el que

R³⁹ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R⁴⁰ representa hidrógeno o flúor,
 R⁴¹ representa hidroxilo o -NHR⁴²,
 en el que

R⁴² representa hidrógeno, metilo o etilo,

R⁶ representa bromo, cloro, flúor, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,
 R⁷ representa hidrógeno, cloro o flúor,

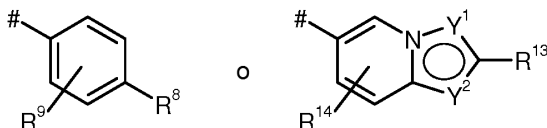
o una de sus sales, sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

2. Compuesto según la reivindicación 1, **caracterizado porque**

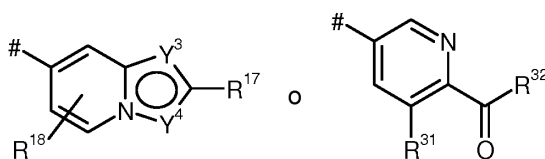
A representa un enlace o -CH₂-,
 R¹ representa hidrógeno o metilo,
 R² representa hidrógeno o metilo,

o

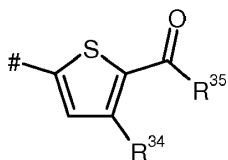
R¹ y R² forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopropilo,
 R³ representa hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, 2-metil-prop-1-ilo, n-butilo o etoxi,
 en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por
 difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidro-2H-
 piranilo y 1,4-dioxanilo,
 en el que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y oxetanilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes
 independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por flúor, hidroxilo, metilo, etilo y metoxi,
 y
 en el que etilo, n-propilo y n-butilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que está
 constituido por flúor, metoxi y trifluorometoxi,
 R⁴ representa hidrógeno,
 R⁵ representa un grupo de fórmula



o



o



5 en la que # es el sitio de enlace al átomo de nitrógeno,
 R⁸ representa hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo,
 triazolilo, tetrazolilo o dihidrooxazolilo,
 en el que oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y dihidrooxazolilo pueden estar
 10 sustituidos con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por
 oxo, hidroxilo, tioxo, sulfanilo, metilo, trifluorometilo y 2-hidroxycarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,
 en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,
 R⁹ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,
 Y¹ representa un átomo de nitrógeno o C-R¹⁵,
 en el que

15 R¹⁵ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,

Y² representa un átomo de nitrógeno o C-R¹⁶,
 en el que

R¹⁶ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,

20 R¹³ representa hidrógeno o hidroxycarbonilo,
 R¹⁴ representa hidrógeno o flúor,
 Y³ representa un átomo de nitrógeno o C-R¹⁹,
 en el que

R¹⁹ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,

25 Y⁴ representa un átomo de nitrógeno o C-R²⁰,
 en el que

R²⁰ representa hidrógeno, cloro, hidroxilo o metoxi,

R¹⁷ representa hidrógeno o hidroxycarbonilo,

R¹⁸ representa hidrógeno o flúor,

R³¹ representa hidrógeno,

30 R³² representa hidroxilo o -NHR³³,
 en el que

R³³ representa hidrógeno,

R³⁴ representa hidrógeno,

R³⁵ representa hidroxilo,

35 o

R⁵ representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-
 dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, indol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo o 2H-indazol-5-ilo,
 en el que el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-
 dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, indol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-5-ilo y 2H-
 40 indazol-5-ilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo
 que está constituido por oxo, cloro, hidroxycarbonilo, metilo y trifluorometilo,

y

en el que el anillo de bencilo en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, indol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo y 1H-indazol-5-ilo puede estar

sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por flúor y metoxi,

R⁶ representa cloro,

R⁷ representa hidrógeno,

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

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

A representa un enlace o -CH₂-,

R¹ representa hidrógeno,

R² representa hidrógeno,

o

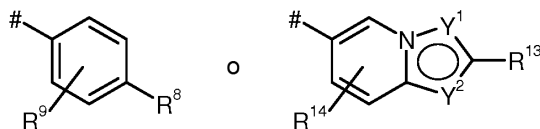
R¹ y R² forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopropilo,

R³ representa hidrógeno, etilo o 2-metil-prop-1-ilo,

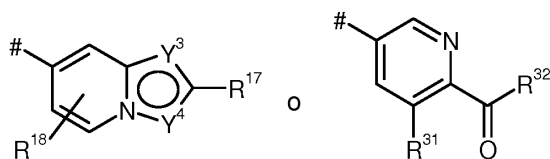
en el que etilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,

R⁴ representa hidrógeno,

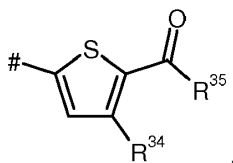
R⁵ representa un grupo de fórmula



o



o



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

R⁸ representa hidroxycarbonilo, aminocarbonilo o oxadiazolilo,

en el que oxadiazolilo puede estar sustituido con un sustituyente oxo,

R⁹ representa hidrógeno o flúor,

Y¹ representa C-R¹⁵,

en el que

R¹⁵ representa hidrógeno,

Y² representa un átomo de nitrógeno,

R¹³ representa hidrógeno,

R¹⁴ representa hidrógeno,

Y³ representa C-R¹⁹,

en el que

R¹⁹ representa hidrógeno,

Y⁴ representa un átomo de nitrógeno,

R¹⁷ representa hidrógeno,

R¹⁸ representa hidrógeno,

R³¹ representa hidrógeno,
R³² representa hidroxilo o -NHR³³,
en el que

R³³ representa hidrógeno,
R³⁴ representa hidrógeno,
R³⁵ representa hidroxilo,

o

R⁵ representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo o 2H-indazol-5-ilo,

en el que el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo y 2H-indazol-5-ilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por oxo y metilo,

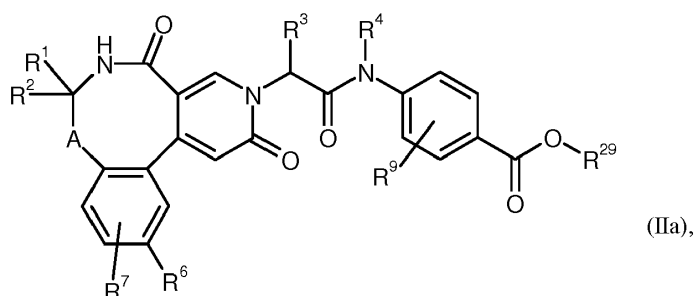
R⁶ representa cloro,

R⁷ representa hidrógeno,

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

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

[A] un compuesto de fórmula

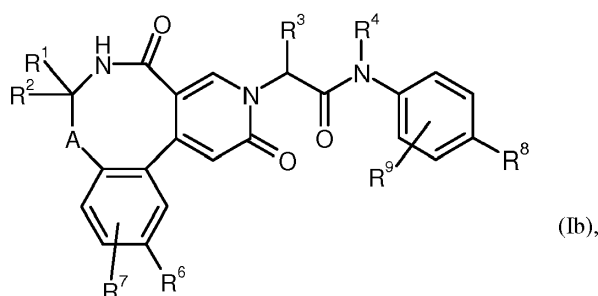


en la que

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁹ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y

R²⁹ representa terc-butilo,

se hace reaccionar con un ácido para dar un compuesto de fórmula



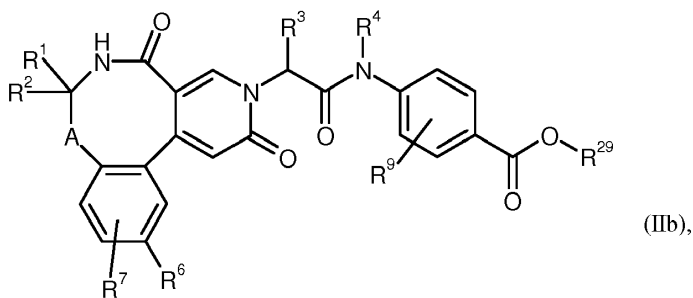
en la que

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁹ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y

R⁸ representa hidroxycarbonilo,

o

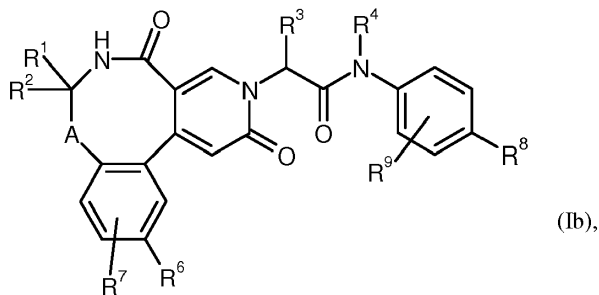
[B] un compuesto de fórmula



en la que

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁹ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y R²⁹ representa metilo o etilo,
se hace reaccionar con una base para dar un compuesto de fórmula

5

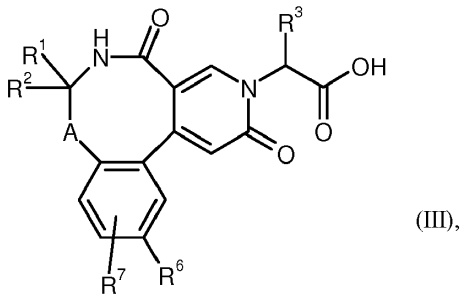


en la que

A, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁹ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y R⁸ representa hidroxicarbonilo,
0

10

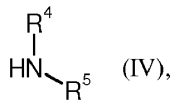
[C] un compuesto de fórmula



en la que

A, R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula

15



en la que

R⁴ y R⁵ tienen el significado indicado en la reivindicación 1, en presencia de un reactivo de deshidratación para dar un compuesto de fórmula (I).

20

5. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

6. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

7. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un fármaco para el

tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades trombóticas o bien tromboembólicas.

8. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades oftalmológicas.

5 9. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de angioedema hereditario o enfermedades inflamatorias del intestino, tal como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

10. Fármaco que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

10 11. Fármaco según la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades trombóticas o bien tromboembólicas.

12. Fármaco según la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades oftalmológicas.

13. Fármaco según la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de angioedema hereditario o enfermedades inflamatorias del intestino, tal como enfermedad de Crohn o Colitis ulcerosa.