

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 283**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**A61K 31/395** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2015 PCT/US2015/048212**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2016 WO16036893**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2015 E 15763756 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3189047**

54 Título: **Macrociclos de diamida que son inhibidores de FXIa**

30 Prioridad:

**04.09.2014 US 201462045589 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.05.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SHI, JUN;  
EWING, WILLIAM R.;  
NIELSEN, LAURA;  
HU, ZILUN y  
QUAN, MIMI L.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 714 283 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Macrociclos de diamida que son inhibidores de FXIa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a nuevos compuestos macrocíclicos, y sus análogos de los mismos, que son inhibidores del factor XIa y/o de la calicreína plasmática, a las composiciones que contienen los mismos y a su uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos tromboembólicos o para el tratamiento de la permeabilidad vascular retinal asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

10 **Antecedentes de la invención**

Las enfermedades tromboembólicas siguen siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados a pesar de que hay disponibles anticoagulantes tales como warfarina (COUMADIN®), heparina, heparinas de bajo peso molecular (LMWH) y pentasacáridos sintéticos y agentes antiplaquetarios, tales como aspirina y clopidogrel (PLAVIX®). El anticoagulante oral, warfarina, inhibe la maduración postraduccional de los factores de coagulación VII, IX, X y protrombina y ha demostrado ser eficaz en la trombosis tanto venosa como arterial. Sin embargo, su uso se ve limitado debido a su escaso índice terapéutico, a la lenta aparición de su efecto terapéutico, a numerosas interacciones con la dieta y farmacológicas y a la necesidad de supervisión y ajuste de la dosis. Por lo tanto, ha cobrado especial importancia el descubrimiento y desarrollo de anticoagulantes para la prevención y tratamiento de una gran variedad de trastornos tromboembólicos.

Una estrategia es inhibir la generación de trombina usando como diana la inhibición del factor de coagulación XIa (FXIa). El factor XIa es una serina proteasa plasmática implicada en la regulación de la coagulación sanguínea, que se inicia *in vivo* por la unión del factor tisular (TF) al factor VII (FVII) para generar el factor VIIa (FVIIa). El complejo TF:FVIIa resultante activa al factor IX (FIX) y al factor X (FX), lo que da lugar a la producción de factor Xa (FXa). El FXa generado cataliza la transformación de la protrombina en pequeñas cantidades de trombina antes de inactivarse esta vía mediante el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Después, se propaga adicionalmente el proceso de coagulación mediante la activación retroalimentada de los factores V, VIII y XI por cantidades catalíticas de trombina. (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007).) El fuerte incremento de trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, que polimeriza formando el armazón estructural de un coágulo de sangre y activa a las plaquetas, que son un componente celular clave de la coagulación (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003)). Por lo tanto, el factor XIa desempeña un papel clave en la propagación de este bucle de amplificación y por lo tanto, es una diana atractiva para la terapia anti-trombótica.

La precalicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa similar a tripsina y está presente en el plasma a razón de 35 a 50 µg/ml. La estructura génica es similar a la del factor XI. En general, la secuencia de aminoácidos de la calicreína plasmática tiene un 58 % de homología con el factor XI. Se cree que la calicreína plasmática desempeña un papel clave en una serie de trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de serpina C1 esterasa. Los pacientes que presentan una deficiencia genética en el inhibidor de C1 esterasa padecen angioedema hereditario (HAE), que da como resultado un hinchamiento intermitente en la cara, manos, garganta, tracto gastrointestinal y genitales. Las ampollas formadas durante los episodios agudos contienen altos niveles de calicreína plasmática, que escinde al cininógeno de alto peso molecular, liberando bradiquinina y causando un aumento de la permeabilidad vascular. Se ha comprobado que el tratamiento con un inhibidor de molécula grande de la calicreína plasmática trata eficazmente el HAE puesto que evita la liberación de bradiquinina, que produce un aumento en la permeabilidad vascular (Lehmann, A., "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery", *Expert Opin. Biol. Ther.*, 8:1187-1199 (2008)).

El sistema de calicreína-cinina es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente, se ha publicado que la calicreína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares retinales en ratas diabéticas (Clermont, A. et al., "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats", *Diabetes*, 60:1590-1598 (2011)). Además, la administración del inhibidor de la calicreína plasmática, ASP-440, mejoró las anomalías tanto de permeabilidad vascular retinal como de flujo sanguíneo retinal en ratas diabéticas. Por lo tanto, un inhibidor de calicreína plasmática debería ser útil como tratamiento para reducir la permeabilidad vascular asociada con la retinopatía diabética y con el edema macular diabético. Otras complicaciones de la diabetes, como la hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía y neuropatía, todas ellas con asociaciones a la calicreína plasmática, también se pueden considerar como dianas de un inhibidor de la calicreína plasmática.

Hasta la fecha, no ha sido aprobado para uso médico ningún inhibidor sintético de molécula pequeña de la calicreína plasmática. Los inhibidores de molécula grande de la calicreína plasmática presentan riesgos de reacciones anafilácticas, como ya ha sido comunicado para Ecallantide. Por lo tanto, sigue habiendo necesidad de compuestos que inhiban la calicreína plasmática, que no induzcan anafilaxia y que sean disponibles por vía oral. Además, las moléculas en la técnica conocida presentan una funcionalidad de guanidina o amidina altamente polar e ionizable.

Es de sobra conocido que dichas funcionalidades pueden ser limitantes para la permeabilidad intestinal y por lo tanto para la disponibilidad por vía oral.

**Sumario de la invención**

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

10 La presente invención también proporciona procesos y productos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención.

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

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

20 Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de la permeabilidad vascular retinal asociada con la retinopatía diabética y con el edema macular diabético.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

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

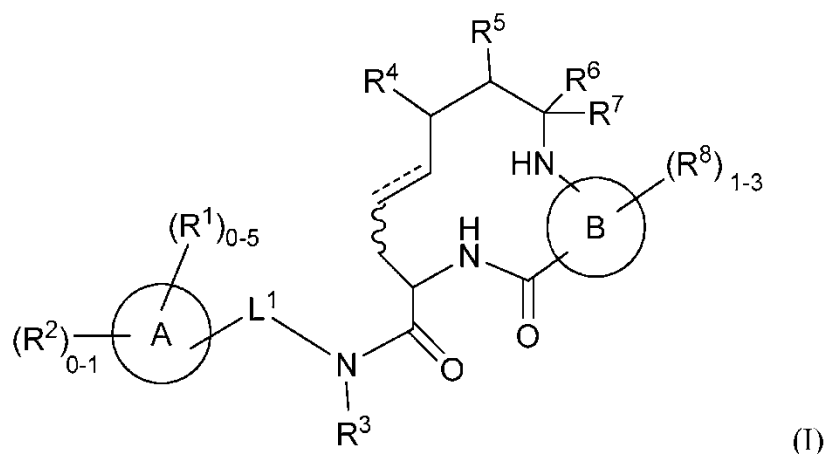
Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente uno o dos agentes distintos.

30 Estas y otras características de la invención se explicarán de forma expandida conforme continúa la divulgación.

**Descripción detallada de la invención**

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

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



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

--- es un enlace opcional;

45 el anillo A se selecciona independientemente entre un carbociclo C<sub>3-10</sub> y un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C<sub>1-4</sub>), NC(=NH)NH<sub>2</sub>, O y S;

el anillo B se selecciona independientemente entre a arilo y un heterociclo de 5 a 10 miembros;

L<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre un

enlace, -CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>-, -CHR<sup>5</sup>CHR<sup>5</sup>-, -CR<sup>5</sup>=CR<sup>5</sup>-, -C≡C-, -OCH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>5</sup>NH-, -CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>NH-;

50 R<sup>1</sup>, independientemente en cada caso, se selecciona entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>,

haloalquilo C<sub>1-4</sub>, OH, =O, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), CO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -NHCO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, y -C(=NH)NH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C<sub>1-4</sub>), O y S(O)<sub>2</sub>, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R<sup>2a</sup>;

R<sup>2a</sup>, independientemente en cada caso, se selecciona de entre halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, OH, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), COalquilo C<sub>1-4</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CON(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

como alternativa, L<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo;

R<sup>4</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, F, CF<sub>3</sub>, y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

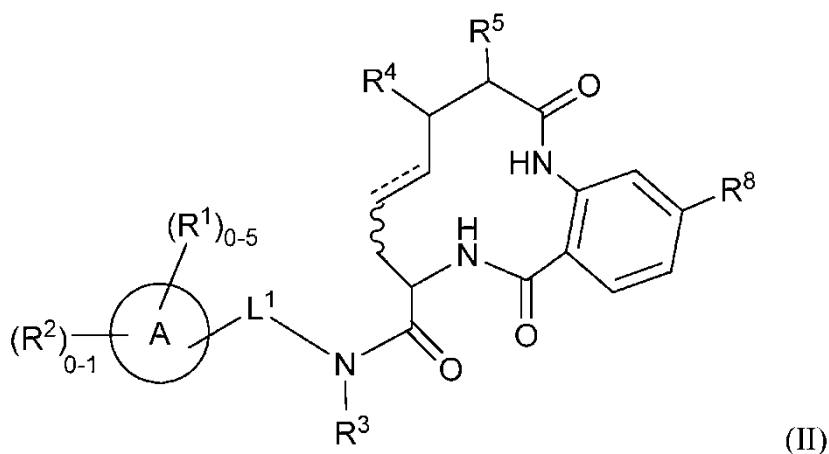
R<sup>6</sup> se selecciona entre H, halógeno, C(O)OH y C(O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>);

R<sup>7</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> y CF<sub>3</sub>;

como alternativa, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son juntos =O; y

R<sup>8</sup>, independientemente en cada caso, se selecciona entre H, halógeno, NHCO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(alquilo C<sub>1-4</sub>)O(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OH, -NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>)N(heterociclo de 5 a 6 miembros), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CON(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, y -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>.

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



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

--- es un enlace opcional;

el anillo A se selecciona independientemente entre un carbociclo C<sub>3-10</sub> y un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C<sub>1-4</sub>), NC(=N)NH<sub>2</sub>, y S; L<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre un enlace, -CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>- y -CHR<sup>5</sup>CHR<sup>5</sup>-;

R<sup>1</sup>, independientemente en cada caso, se selecciona entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, OH, =O, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), CO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -NHCO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, y -C(=NH)NH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH y N(alquilo C<sub>1-4</sub>);

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

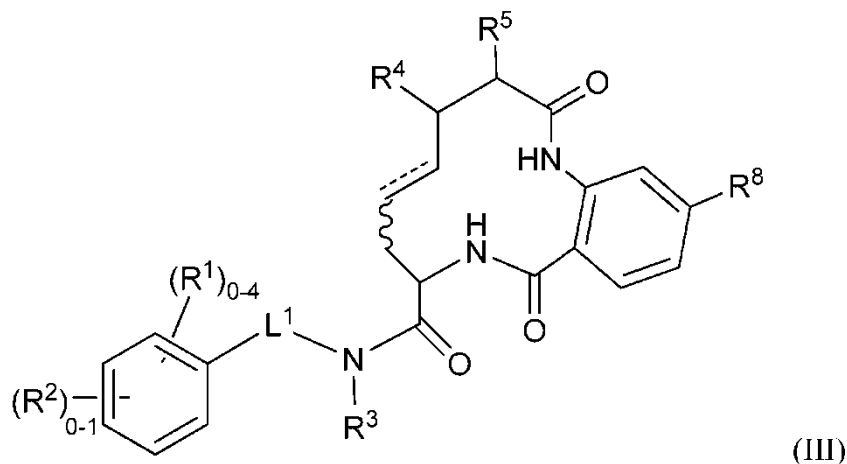
como alternativa, L<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo;

R<sup>4</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, NHCO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(alquilo C<sub>1-4</sub>)O(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OH, -NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>)N(heterociclo de 5 a 6 miembros), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CON(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, y -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>.

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



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

--- es un enlace opcional;

L<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre un enlace, -CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>- y -CHR<sup>5</sup>CHR<sup>5</sup>-;

10 R<sup>1</sup>, independientemente en cada caso, se selecciona entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, OH, =O, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N y NH;

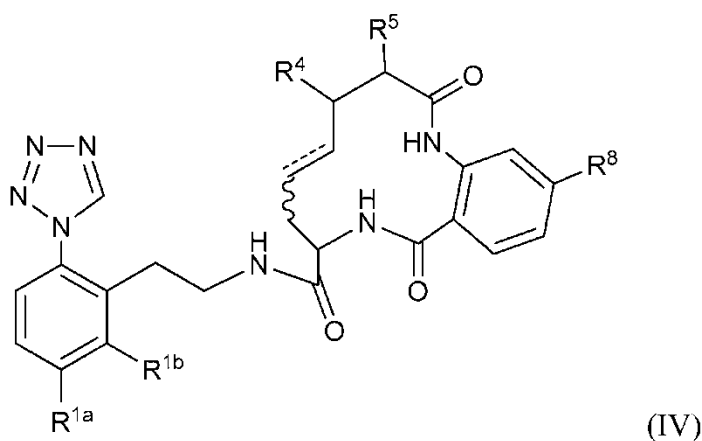
R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

15 R<sup>4</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, NHCO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>).

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



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

--- es un enlace opcional;

R<sup>1a</sup> se selecciona entre H, F y Cl;

R<sup>1b</sup> se selecciona entre H y F;

30 R<sup>4</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> e hidroxilo;

R<sup>5</sup> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, NHCO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>).

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

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

--- es un enlace opcional;

el anillo A es un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C<sub>1-4</sub>) y NC(=NH)NH<sub>2</sub>;

L<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre un enlace, -CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>- y -CHR<sup>5</sup>CHR<sup>5</sup>-;

R<sup>1</sup>, independientemente en cada caso, se selecciona entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y =O;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

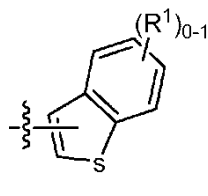
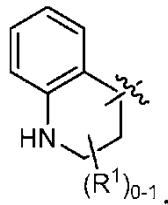
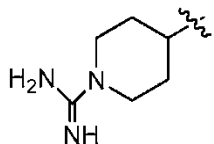
R<sup>5</sup> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno y NHCO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>; y otras variables son como se definen en la Fórmula (I) anterior.

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

L<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre un enlace, -CH- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

el anillo A es un heterociclo de 5 a 10 miembros seleccionado entre



y

R<sup>1</sup>, independientemente en cada caso, se selecciona entre halógeno y =O; y otras variables son como se definen en la Fórmula (II) anterior.

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

--- es un enlace opcional;

el anillo A es fenilo;

R<sup>1</sup>, independientemente en cada caso, se selecciona entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y OH;

L<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo;

R<sup>4</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno y NHCO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>; y otras variables son como se definen en la Fórmula (II) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier subconjunto de la lista de compuestos ilustrados en la presente solicitud.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de calicreína plasmática Ki o Factor XIa ≤ 10 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de calicreína plasmática Ki o Factor XIa  $\leq 1 \mu\text{M}$ .

5 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de calicreína plasmática Ki o Factor XIa  $\leq 0,5 \mu\text{M}$ .

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de calicreína plasmática Ki o Factor XIa  $\leq 0,1 \mu\text{M}$ .

## 10 II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

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

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

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

25 En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para fabricar un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona un intermedio para producir un compuesto de la presente invención.

30 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde los agentes terapéuticos adicionales son un agente anti-plaquetas o una combinación de los mismos. Preferentemente, los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina o una combinación de los mismos.

35 En otra realización, la presente invención divulga un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento y/o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

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

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

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

55 En otra realización, la presente invención proporciona un primer y un segundo agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre un inhibidor del factor Xa, tal como apixabán, rivaroxabán, betrixabán, edoxabán, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, tal como dabigatrán, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobán, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfonpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatrán, desulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Preferentemente, los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina o una combinación de los mismos.

65

El trastorno tromboembólico incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos. Los ejemplos de trastornos tromboembólicos incluyen, aunque no de forma limitativa, angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno inflamatorio. Los ejemplos de trastornos inflamatorios incluyen, aunque no de forma limitativa, sepsis, síndrome del malestar respiratorio agudo y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

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

La enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática incluye, aunque no de forma limitativa, deterioro de la agudeza visual, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, inflamación, choque séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de la dificultad respiratoria en adultos, coagulación intravascular diseminada y cirugía de derivación cardiopulmonar.

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

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

La presente invención se puede realizar en otras formas específicas comprendidas en el alcance de las reivindicaciones.

La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

### III. QUÍMICA

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan dichos isómeros. A menos que se indique de otro modo, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del ámbito de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* (o *E* y *Z*) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios preparados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del ámbito de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en la que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están



incluidas dentro de la invención.

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

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

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

Tal y como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>" o "alquilo C<sub>1-10</sub>" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquilo C<sub>1-6</sub>" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, *n*-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C<sub>0</sub>" o "alquileno C<sub>0</sub>", se pretende indicar un enlace directo.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada que tienen uno o más, preferiblemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquinilo C<sub>2-6</sub>" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alcoxi C<sub>1-6</sub>" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

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

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>", pretende incluir grupos haloalcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "alcoxialquilo", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxi.

El término "amino", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a -NH<sub>2</sub>.

La expresión "amino sustituido", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a los términos definidos más adelante que tienen el sufijo "amino", tal como "arilamino", "alquilamino", "arilamino", etc.

El término "alcoxialquilamino", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en donde R es un grupo alcoxialquilo.

- El término "alcoxicarbonilo", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.
- 5 El término "alcoxicarbonilamino", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un -NHR, en donde R es un grupo alcoxicarbonilo.
- El término "alquilamino", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en donde R es un grupo alquilo.
- 10 El término "alquilcarbonilo", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.
- El término "alquilcarbonilamino", tal y como se usa en el presente documento, se refiere un -NHR, en donde R es un grupo alquilcarbonilo.
- 15 El término "aminosulfonilo", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.
- El término "arilalquilo", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo.
- 20 El término "arilamino", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en donde R es un grupo arilo.
- El término "arilcarbonilo", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.
- 25 El término "arilcarbonilamino", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en donde R es un grupo arilcarbonilo.
- El término "carbonilo", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)-.
- 30 El término "ciano", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a -CN.
- El término "cicloalquilamino", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en donde R es un grupo cicloalquilo.
- 35 El término "cicloalquilcarbonilo", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.
- El término "cicloalquilcarbonilamino", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en donde R es un grupo cicloalquilcarbonilo.
- 40 El término "cicloalquiloxi", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.
- 45 El término "dialquilamino", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a NR<sub>2</sub>, donde cada R es un grupo alquilo. Los dos grupos alquilo son iguales o diferentes.
- El término "haloalcoxi", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.
- 50 El término "haloalquilo", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.
- El término "haloalquilamino", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en donde R es un grupo haloalquilo.
- 55 El término "carbonilo" se refiere a C(=O).
- El término "carboxi" se refiere a C(=O)OH.
- 60 El término "haloalquilcarbonilo", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.
- El término "haloalquilcarbonilamino", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR, en donde R es un grupo haloalquilcarbonilo.
- 65

Los términos "alquilcarbonilo" se refiere a un alquilo o alquilo sustituido unido a un carbonilo.

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

5 El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a OH.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Se pretende que "cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub>" o "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" incluya grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-

10 metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

Tal y como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo hidrocarburo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Son carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otro modo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno a dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo es puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

15

20

25

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

30

35

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>" o "arilo C<sub>6-10</sub>" se refieren a fenilo y naftilo. A menos que se especifique de otro modo, "arilo", "arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>" o "arilo C<sub>6-10</sub>" o "resto aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente 1 a 3 grupos, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

40

El término "bencilo", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo, en el que dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente 1 a 3 grupos, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

45

Tal y como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo" o "anillo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico estable, monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterocíclico puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, antes estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", este pretende incluir heteroarilo.

50

55

60

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo,

65

benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, 5 isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazopiridinilo, isoxazolilo, isoxazopiridinilo, metilendioxiifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazopiridinilo, pirazolilo, 10 piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y 15 xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, 20 oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoílo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazopiridinilo, tiazopiridinilo, oxazopiridinilo, imidazopiridinilo y pirazopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También 25 se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Tal y como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo heterocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 35 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos 45 no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor a 1.

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo. 50

Tal y como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin 55 limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre 60 pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en donde p es 0, 1 o 2).

Los anillos con puentes se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo con puentes se da cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. 65

Cuando un anillo es puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

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

10 Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces 2 hidrógenos en el átomo están reemplazados. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se dice que está sustituido con un grupo  
15 carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el doble enlace sea parte (es decir, dentro) del anillo. Los dobles enlaces de anillo, tal y como se usa en este documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

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

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

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente  
35 puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

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

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

55 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de las sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia.  
60

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. En la técnica se conocen bien diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármaco, véase:  
65

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

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven  
 10 como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I en sí mismos. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilbencilo C<sub>1-6</sub>, 4-  
 15 metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxycarboniloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxycarbonil-oximetilo o etoxycarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de penicilinas y cefalosporinas. Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la materia.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, RU (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA  
 20 (1999).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números  
 30 másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo,  
 35 como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana o para obtener imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

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

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

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

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
BOC <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
AcOH u HOAc	ácido acético
AlCl <sub>3</sub>	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr <sub>3</sub>	tribromuro de boro
BCl <sub>3</sub>	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi- <i>N</i> -trietilamoniosulfonil-metanimidato
CBz	carbobenciloxi
DCM o CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano
CH <sub>3</sub> CN o ACN	acetónitrilo
CDCl <sub>3</sub>	deutero-cloroformo
CHCl <sub>3</sub>	cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
Cu(OAc) <sub>2</sub>	acetato de cobre (II)
Cy <sub>2</sub> NMe	<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o	diisopropiletilamina
base de Hunig DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	( <i>R</i> )-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
( <i>S,S</i> )-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)
Et <sub>3</sub> N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibras de vidrio
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> '-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxina-1-etanosulfónico
Hex	hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
IBX	ácido 2-yodoxidobenzoico

H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
reactivo de Jones	CrO <sub>3</sub> en H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> acuoso, 2 M
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato potásico
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	fosfato potásico dibásico
KOAc	acetato potásico
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	fosfato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato sódico
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	sulfito sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato sódico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH <sub>3</sub>	amoníaco
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amonio
NH <sub>4</sub> COOH	formiato amónico
OTf	triflato o trifluorometansulfonato
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl <sub>3</sub>	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	Poliestireno
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO <sub>2</sub>	óxido de sílice
SnCl <sub>2</sub>	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN <sub>2</sub>	trimetilsilildiazometano
T3P®	anhídrido de ácido propano fosfónico
TRIS	tris (hidroximetil) aminometano
pTsOH	ácido p-toluenosulfónico

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de síntesis orgánica.

#### 5 IV. BIOLOGÍA

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



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

Normalmente se administran agentes antitrombóticos a pacientes en riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica debido a la presencia de uno o más factores de riesgo predisponentes de la tríada de Virchow para prevenir la formación de un trombo oclusivo (prevención primaria). Por ejemplo, en un escenario de cirugía ortopédica (por ejemplo, sustitución de la cadera y la rodilla), normalmente se administra un agente antitrombótico antes de un procedimiento quirúrgico. El agente antitrombótico contrarresta el estímulo protrombótico ejercido por las alteraciones del flujo vascular (estasia), la potencial lesión quirúrgica de la pared vascular, así como cambios en la composición de la sangre debido a la respuesta de fase aguda relacionada con la cirugía. Otro ejemplo de uso de un agente antitrombótico para la prevención primaria es la administración de aspirina, un inhibidor de la activación de las plaquetas, en pacientes en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular trombótica. Los factores de riesgo bien conocidos en esta situación incluyen la edad, género masculino, hipertensión, diabetes mellitus, alteraciones lipídicas y obesidad.

Los agentes antitrombóticos también están indicados para la prevención secundaria, después de un episodio trombótico inicial. Por ejemplo, pacientes con mutaciones en el factor V (también denominado factor V de Leiden) y factores de riesgo adicionales (por ejemplo, embarazo), reciben dosis de anticoagulantes para evitar que se vuelva a producir la trombosis venosa. Otro ejemplo implica la prevención secundaria de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con historial de infarto agudo de miocardio o de síndrome coronario agudo. En una situación clínica, puede usarse una combinación de aspirina y clopidogrel (u otras tienopiridinas) para prevenir un segundo evento trombótico.

También se administran agentes antitrombóticos para tratar patologías (es decir, deteniendo su desarrollo) una vez que ya han empezado. Por ejemplo, la pacientes que presentan trombosis venosa profunda se tratan con anticoagulantes (es decir, heparina, warfarina o LMWH) para prevenir el crecimiento adicional de la oclusión venosa. Con el tiempo, estos agentes también provocan la regresión de la patología debido a que se cambia el equilibrio entre factores protrombóticos y las vías de anticoagulación/fibrinolíticas en favor de estas últimas. Los ejemplos en el lecho vascular arterial incluyen el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio agudo o de síndrome coronario agudo con aspirina y clopidogrel para prevenir el crecimiento adicional de oclusiones vasculares y en última instancia, provocando una regresión de las oclusiones tromboticas.

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

Una forma alternativa de iniciar la coagulación es operativa, cuando se expone la sangre a superficies artificiales (por ejemplo, durante la hemodiálisis, cirugía cardiovascular con "circulación extracorpórea", injerto de vasos, septicemia bacteriana), sobre superficies celulares, receptores celulares, restos celulares, ADN, ARN y matrices extracelulares. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción por la superficie del factor XII da lugar a un cambio conformacional en la molécula del factor XII, facilitando de este modo la activación a moléculas de factor XII proteolíticas activas (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) tiene una serie de proteínas diana, incluyendo la precalicreína plasmática y el factor XI. La calicreína plasmática en su forma activa también activa al factor XII, lo que ocasiona una amplificación de la activación por contacto. Como alternativa, la serina proteasa proilcarboxipeptidasa puede activar a la calicreína plasmática en complejo con el cininógeno de elevado peso molecular en un complejo multiproteína formado sobre la superficie de células y matrices (Shariat-Madar et al., *Blood*, 108:192-199 (2006)). La activación por contacto es un proceso mediado por la superficie responsable en parte de la regulación de la trombosis y la inflamación y está mediada, al menos en parte, por las vías fibrinolíticas, de complemento, de cininógeno/cinina y por otras vías humorales y celulares (véase para una revisión, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostasis and Thrombosis*, pág. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, pág. 105-128 (1998)). La relevancia biológica del sistema de activación por contacto para las enfermedades tromboembólicas está soportada por el fenotipo de los ratones con deficiencia del factor XII. Más específicamente, los ratones con deficiencia del factor XII estaban protegidos frente a la oclusión vascular trombótica en varios modelos de trombosis, así como en modelos de ictus y el fenotipo de los ratones con deficiencia del factor XII era idéntico a los ratones con deficiencia del factor XI (Renne et al., *J. Exp. Med.*, 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., *J. Exp. Med.*, 203:513-518 (2006)). El hecho de que el factor XI se encuentre aguas abajo del factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de los ratones con deficiencia de XII y XI sugiere que el sistema de activación por contacto podría tener un papel crucial en la activación del factor XI *in vivo*.

El factor XI es un zimógeno de una serina proteasa similar a la tripsina y está presente en el plasma a una

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

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

Se obtienen pruebas adicionales de los efectos anti-tromboembólicos del uso como diana del factor XI mediante ratones con deficiencia de factor XI. Se ha demostrado que una deficiencia completa de FXI protegió a los ratones frente a la trombosis arterial carotídea inducida por cloruro férrico (FeCl<sub>3</sub>) (Rosen et al., *Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002); Wang et al., *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005)). Además, la deficiencia de factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de deficiencia completa de proteína C (Chan et al., *Amer. J. Pathol.*, 158:469-479 (2001)).  
 20

Además, los anticuerpos con función bloqueante con reactividad cruzada con babuino para el factor XI protegió a los babuinos frente a la trombosis por derivación arteriovenosa (Gruber et al., *Blood*, 102:953-955 (2003)). La evidencia de un efecto antitrombótico de los inhibidores de molécula pequeña del factor XIa también se divulga en la publicación estadounidense n.º 2004/0180855 A1. Tomados en su conjunto, estos estudios sugieren que el uso como diana del factor XI reducirá la propensión a padecer enfermedades trombóticas y tromboembólicas.  
 25

Las pruebas genéticas indican que el factor XI no es necesario para una homeostasia normal, lo que implica que el mecanismo del factor XI tiene un perfil de seguridad superior en comparación con los mecanismos antitrombóticos de competición. A diferencia de la hemofilia A (deficiencia de factor VIII) o la hemofilia B (deficiencia de factor IX), las mutaciones en el gen del factor XI que provocan deficiencia del factor XI (hemofilia C) dan como resultado una diátesis de sangrado de leve a moderada caracterizada principalmente por una hemorragia posoperativa o postraumática, pero rara vez espontánea. El sangrado posoperativo se produce principalmente en tejidos con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, la cavidad oral y el sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican de manera fortuita por una prolongación preoperativa de la aPTT (sistema intrínseco) sin ningún tipo de antecedentes de sangrado.  
 30

La mayor seguridad en la inhibición de XIa como terapia anticoagulante se ve soportada además por el hecho de que los ratones con supresión génica del factor XI, que no tienen proteína de factor XI detectable, tienen un desarrollo normal y una esperanza de vida normal. No se han observado pruebas de sangrado espontáneo. La aPTT (sistema intrínseco) se prolonga de un modo dependiente de la dosis del gen. De forma interesante, incluso después de una estimulación severa del sistema de coagulación (transección de la cola), el tiempo de sangrado no se prolonga significativamente en comparación con el de ratones de tipo silvestre y hermanos de camada heterocigotos. (Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997).) En conjunto, estas observaciones sugieren que deberían tolerarse bien altos niveles de inhibición del factor XIa. Esto contrasta con los experimentos en los que se usan como diana genes de otros factores de coagulación, excluyendo al factor XII.  
 40

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

Además, se prefiere hallar nuevos compuestos con una actividad mejorada en ensayos de coagulación *in vitro*, en comparación con inhibidores de serina proteasa conocidos, tales como los ensayos de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) o de tiempo de protrombina (PT), (para una descripción de los ensayos de aPTT y PT véase, Goodnight, S.H. et al., "Screening Tests of Hemostasis", *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*, segunda edición, pág. 41-51, McGraw-Hill, Nueva York (2001)).  
 60

También es deseable y preferible hallar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con  
 65

los inhibidores de serina proteasa conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplos y no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, semivida y eliminación; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que reducen las características de concentración sanguínea de pico a valle; (e) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (f) factores que reducen la posibilidad de interacciones clínicas entre fármacos; (g) factores que reducen el potencial de efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) factores que mejoran los costes o la factibilidad de fabricación.

Los estudios preclínicos demostraron efectos antitrombóticos significativos de los inhibidores de molécula pequeña del factor XIa en modelos de conejo y rata de trombosis arterial, a dosis que preservaron la hemostasia. (Wong P.C. et al., *American Heart Association Scientific Sessions*, Resumen N.º 6118, Noviembre 12-15, 2006; Schumacher, W. et al., *J. Thromb. Haemost.*, 3(Supl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 167-174 (2007)). Además, se observó que la prolongación *in vitro* de la aPTT por los inhibidores específicos de XIa es un buen factor de predicción de la eficacia en los presentes modelos de trombosis. Por tanto, puede usarse la prueba de la aPTT *in vitro* como subrogado para la eficacia *in vivo*.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Tal y como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado de la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado de la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la patología.

Tal y como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" cubren el tratamiento preventivo de un estado subclínico de la enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigidas a la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basado en factores que se conocen que aumentan el riesgo de padecer un estado clínico de la enfermedad para la población general. Las terapias de "profilaxis" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como prevenir una segunda aparición de la misma patología clínica, o una similar.

Tal y como se usa en el presente documento, "reducción del riesgo" abarca terapias que reducen la incidencia del desarrollo de una patología clínica. Por tanto, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

Se pretende que con "cantidad terapéuticamente eficaz" se incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administra sola o en combinación para inhibir el factor XIa y/o la calicreína plasmática y/o para prevenir o tratar los trastornos listados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea.

El término "trombosis", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a la formación o a la presencia de un trombo (o trombos), es decir, la coagulación dentro de un vaso sanguíneo que puede causar una isquemia o infarto de los tejidos que reciben el suministro por ese vaso. El término "embolia", tal y como se usa en el presente documento, se refiere al bloqueo repentino de una arteria por un coágulo o un material exógeno que ha sido transportado hasta su sitio de anclaje por el torrente sanguíneo. El término "tromboembolia", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con un material trombótico transportado por el torrente sanguíneo desde el sitio de origen hasta taponar otro vaso. La expresión "trastornos tromboembólicos" abarca trastornos tanto "trombóticos" como "embólicos" (definidos anteriormente).

La expresión "trastornos tromboembólicos", tal tal y como se usa en el presente documento, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos o trastornos tromboembólicos cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica. La expresión "trastornos tromboembólicos", tal tal y como se usa en el presente documento, también incluye trastornos específicos seleccionados entre, aunque no de forma limitativa, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio o recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, aunque no de forma limitativa: válvulas prostéticas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, endoprótesis vasculares, oxigenadores sanguíneos, derivaciones, puertos de acceso vascular, dispositivos de asistencia ventricular y corazones o cámaras cardíacas artificiales e injertos de vasos. Los procedimientos incluyen, aunque no de forma limitativa: derivación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otra realización, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa, fibrilación auricular y trombosis a causa de implantes y dispositivos médicos.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo para su uso en la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo para su uso en la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa y trombosis a causa de implantes y dispositivos médicos.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo para su uso en la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio recurrente, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo para su uso en la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, fibrilación auricular y trombosis venosa.

El término "ictus", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a ictus isquémico o a ictus aterotrombótico que surge a causa de una trombosis oclusiva en las arterias carótida común, carótida interna o intracerebrales.

Se debe señalar que la trombosis incluye la oclusión de vasos (por ejemplo, después de una derivación coronaria) y la reclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria transluminal). Los trastornos tromboembólicos pueden surgir a causa de afecciones que incluyen, pero sin limitación, la aterosclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación auricular, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicaciones u hormonas y complicaciones durante el embarazo.

Los trastornos tromboembólicos se asocian con frecuencia con pacientes con aterosclerosis. Los factores de riesgo para la aterosclerosis incluyen, pero sin limitación, pertenecer al género masculino, la edad, hipertensión, trastornos lipídicos y diabetes mellitus. Los factores de riesgo para la aterosclerosis son iguales a los factores de riesgo para las complicaciones de la aterosclerosis, es decir, trastornos tromboembólicos.

De forma análoga, la fibrilación auricular se asocia con frecuencia con los trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la fibrilación auricular y los posteriores trastornos tromboembólicos incluyen enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad no reumática de la válvula mitral, enfermedad cardiovascular hipertensiva, enfermedad pulmonar crónica y una serie de anomalías cardíacas misceláneas así como tirotoxicosis.

La diabetes mellitus se asocia frecuentemente con la aterosclerosis y con los trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la más común, la de tipo 2, incluyen, pero sin limitación, antecedentes familiares, obesidad, inactividad física, raza/etnia, prueba de tolerancia a glucosa o glucosa en ayunas previamente alterada, antecedentes de diabetes mellitus gestacional o alumbramiento de un "bebé grande", hipertensión, bajo colesterol de HDL y síndrome del ovario poliquístico.

Los factores de riesgo para la trombofilia congénita incluyen mutaciones de ganancia de función en los factores de coagulación o mutaciones de pérdida de función en las vías anticoagulantes o fibrinolíticas.

- 5 La trombosis se ha asociado con una serie de tipos de tumores, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, neoplasias malignas gastrointestinales y linfoma de Hodgkin o no Hodgkin. Estudios recientes sugieren que la frecuencia del cáncer en pacientes con trombosis refleja la frecuencia de un tipo de cáncer concreto en la población general (Levitan, N. et al., *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., *JAMA*, 293(6):715-722 (2005)). Por lo tanto, los cánceres más habituales asociados con la trombosis en hombres son próstata, colorrectal, cerebro, y cáncer de pulmón, y en mujeres, el cáncer de mama, ovario y pulmón. La tasa de tromboembolia venosa (VTE) observada en los pacientes con cáncer es significativa. Las diversas tasas de VTE entre diferentes tipos de tumor están muy probablemente relacionadas con la selección de la población de pacientes. Los pacientes de cáncer en riesgo de trombosis pueden tener cualquier o todos los factores de riesgo a continuación: (i) la etapa del cáncer, (es decir, la presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres en la vena central, (iii) cirugía y terapias contra el cáncer incluida la quimioterapia, y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Así, es habitual en la práctica clínica dosificar pacientes que tienen tumores avanzados con heparina o heparina de bajo peso molecular para evitar enfermedades tromboembólicas. La FDA ha autorizado numerosas preparaciones de heparina de bajo peso molecular para estas indicaciones.
- 10
- 15
- 20 Principalmente, hay tres situaciones clínicas cuando se toma en consideración la prevención de la VTE en un paciente con cáncer: (i) el paciente se encuentra encamado durante periodos de tiempo prolongados; (ii) el paciente ambulatorio está recibiendo quimioterapia o radiación; y (iii) el paciente tiene implantado un catéter venoso central permanente. La heparina no fraccionada (UFH) y la heparina de bajo peso molecular (LMWH) son agentes antitrombóticos eficaces en pacientes con cáncer que se someten a cirugía. (Mismetti, P. et al., *Brit. J. Surg.*, 88:913-930 (2001).)
- 25

#### A. Ensayos *in vitro*

- 30 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de coagulación XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, calicreína plasmática o trombina, puede determinarse usando una serina proteasa relevante purificada, respectivamente y un sustrato sintético adecuado. Se midió la velocidad de la hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico por la serina proteasa relevante tanto en ausencia como en presencia de compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato dio como resultado la liberación de pNA (*para*-nitroanilina), que se monitorizó espectrofotométricamente midiendo el aumento en la absorbancia a 405 nm o la liberación de AMC (amino metilcoumarina), que se monitorizó espectrofluorométricamente midiendo el aumento en la emisión a 460 nm con excitación a 380 nm. Una reducción en la absorbancia o un cambio en la fluorescencia en presencia de inhibidor indica inhibición enzimática. Dichos métodos son conocidos por los expertos en la materia. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante de inhibición,  $K_i$ .
- 35
- 40 Las determinaciones del factor XIa se efectuaron en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM y PEG 8000 al 0,1 % (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific). Las determinaciones se efectuaron usando factor XIa humano purificado a una concentración final de 25-200 pM (Haematologic Technologies) y el sustrato sintético S-2366 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX® o AnaSpec) a una concentración de 0,0002-0,001 M.
- 45
- 50 Las determinaciones del factor VIIa se efectuaron en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro de sodio 0,15 M, tampón HEPES 0,05 M que contenía PEG 8000 al 0,1 % a un pH de 7,5. Las determinaciones se efectuaron usando factor VIIa humano purificado (Haematologic Technologies) o factor VIIa humano recombinante (Novo Nordisk) a una concentración final de ensayo de 0,5-10 nM, factor tisular soluble recombinante a una concentración de 10-40 nM y el sustrato sintético H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; CHROMOGENIX® o BMPM-2; AnaSpec) a una concentración de 0,001-0,0075 M.
- 55
- Las determinaciones del factor IXa se efectuaron en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro de sodio 0,1 M, Recludan (Berlex) 0,0000001 M, base TRIS 0,05 M y PEG 8000 al 0,5 % a un pH de 7,4. El Recludan se añadió para inhibir pequeñas cantidades de trombina en las preparaciones comerciales de factor IXa humano. Las determinaciones se efectuaron usando factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración final de ensayo de 20-100 nM y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefafluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph<sup>1</sup>Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0,0004-0,0005 M.
- 60
- Las determinaciones de factor Xa se efectuaron en tampón de fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro de sodio 0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se efectuaron usando factor Xa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración final de ensayo de 150-1000 pM y el sustrato sintético S-2222 (Bz-Ile-Glu ( $\gamma$ -OMe, 50 %)-Gly-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) a una concentración de 0,0002-0,00035 M.
- 65
- Las determinaciones del factor XIIa se efectuaron en tampón HEPES 0,05 M a pH 7,4 que contenía NaCl 0,145 M, KCl 0,05 M y PEG 8000 al 0,1 %. Las determinaciones se efectuaron usando factor XIIa humano purificado a una

concentración final de 4 nM (American Diagnostica) y el sustrato sintético SPECTROZYME® n.º 312 (H-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA.2AcOH; American Diagnostica) a una concentración de 0,00015 M.

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

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

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

20

$$(V_{\text{máx}} * S) / (K_m + S);$$

$$(v_o - v_s) / v_s = I / (K_i (1 + S / K_m))$$

25 para un inhibidor competitivo con un sitio de unión; o

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

y

30

$$K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m)$$

para un inhibidor competitivo en la que:

35

v<sub>o</sub> es la velocidad del control en ausencia de inhibidor;

v<sub>s</sub> es la velocidad en presencia de inhibidor;

V<sub>máx</sub> es la velocidad de reacción máxima;

I es la concentración del inhibidor;

40

A es la actividad mínima restante (normalmente bloqueada en cero);

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

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

45

CI<sub>50</sub> es la concentración de inhibidor que produce una inhibición del 50 % en las condiciones de ensayo;

K<sub>i</sub> es la constante de disociación del complejo enzima:inhibidor;

S es la concentración de sustrato; y

K<sub>m</sub> es la constante de Michaelis para el sustrato.

50 La selectividad de un compuesto se puede evaluar tomando la relación entre el valor de Ki para una proteasa dada con el valor de Ki para la proteasa de interés (es decir, la selectividad de FXIa versus proteasa P = Ki para la proteasa P/Ki para FXIa). Los compuestos con relaciones de selectividad de >20 se consideran selectivos.

55 Puede determinarse la eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación usando un ensayo de coagulación convencional o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación plasmática en presencia de inhibidor es indicativo de anticoagulación. El tiempo de coagulación relativo es el tiempo de coagulación en presencia de un inhibidor dividido entre el tiempo de coagulación en ausencia de un inhibidor. Los resultados de este experimento pueden expresarse como CI1,5x o CI2x, la concentración de inhibidor necesaria para aumentar el tiempo de coagulación en 50 o 100 por ciento, respectivamente. La CI1,5x o CI2x se obtiene mediante interpolación lineal a partir de gráficas de tiempo de coagulación relativo frente a la concentración de inhibidor usando una concentración de inhibidor que abarca la CI1,5x o CI2x.

60

65 Los tiempos de coagulación se determinan usando plasma humano normal citrado así como plasma obtenido de una serie de especies de animales de laboratorio (por ejemplo, rata, o conejo). Se diluye un compuesto en plasma comenzando con una solución madre de DMSO 10 mM. La concentración final de DMSO es menor del 2 %. Los ensayos de coagulación de plasma se efectúan en un analizador de coagulación automatizado (Sysmex®, Dade-Behring, Illinois). De forma análoga, pueden determinarse los tiempos de coagulación de especies de animales de

laboratorio o seres humanos a los que se hayan dosificado los compuestos de la invención.

- 5 El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) se determina usando FSL ACTIN® (Dade-Behring, Illinois) siguiendo las instrucciones en el prospecto adjunto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se añade FSL ACTIN® (0,05 ml) al plasma y se incuba durante un periodo adicional de 2 a 5 minutos. Se añade cloruro de calcio (25 mM, 0,05 ml) a la reacción para que se inicie la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade cloruro de calcio hasta que se detecta un coágulo.
- 10 El tiempo de protrombina (PT) se determina usando tromboplastina (tromboplastina C Plus o INNOVIN®, Dade-Behring, Illinois) siguiendo las instrucciones en el prospecto adjunto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se añade tromboplastina (0,1 ml) al plasma para que se inicie la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade tromboplastina hasta que se detecta un coágulo.
- 15 Los ejemplos representados divulgados a continuación se probaron en el ensayo de factor XIa descrito anteriormente y se observó que tenían actividad inhibitora del factor XIa. Se observó un intervalo de actividad inhibitora de factor XIa (valores de  $K_i$ ) de  $\leq 10 \mu\text{M}$  (10000 nM). La Tabla 1 siguiente enumera los valores de  $K_i$  del Factor XIa medidos a 37 °C para los siguientes ejemplos.

Tabla 1

Ejemplo N.º	$K_i$ de factor XIa (nM)
1	17,89
2	2177,00
3	41,87
4	1495,00
5	825,00
6	627,40
7	708,00
8	1337,00
9	2065,00
10	2621,00
11	73,61
12	81,83
13	34,33
14	336,30
15	812,00
16	73,25
17	104,20
18	54,32
19	595,90
20	9293,00
21	14,09
22	<5,00
23	156,90
24	153,30
25	<5,00
26	64,08
27	39,08
28	338,00
29	1405,00
30	2197,00
31	811,20
32	17,43
33	6,24
34	<5,00
35	216,30

20

## V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

- 25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las que incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas formas farmacéuticas bien conocidas por los expertos en la materia farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un transportador seleccionado dependiendo de la ruta de administración

escogida y a la práctica farmacéutica normalizada.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un transportador adicional farmacéuticamente aceptable. Un "transportador farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los transportadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores que están dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos transportadores pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", 18ª Edición (1990).

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; especie, la edad, del sexo, salud, estado médico y peso del destinatario; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o un veterinario pueden determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener la evolución del trastorno tromboembólico.

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

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea. Cuando se administra intra-venosa o intra-arterial, la dosis puede darse continuamente o intermitente. Además, la formulación puede desarrollarse para la administración intramuscular y subcutánea que aseguren una liberación gradual del ingrediente farmacéuticamente activo. En una realización, la composición farmacéutica es una formulación sólida, por ejemplo, una composición secada por nebulización, que puede usarse tal cual o a la cual el médico o el paciente añade disolventes y/o diluyentes antes de usarla.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente para todo el régimen de dosificación.

Los compuestos se administran normalmente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en el presente documento como transportadores farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y de forma consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un transportador inerte oral no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes de fármaco activo pueden combinarse con un transportador inerte oral no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, glicerol, agua y similares. Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes, disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio,



estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

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

10 Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también a polímeros adecuados como vehículos farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamidafenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos. Las dispersiones sólidas también se denominan dispersiones en estado sólido. En algunas realizaciones, se formula cualquier compuesto descrito en el presente documento en forma de una dispersión secada por nebulización (SDD). Una SDD es una dispersión molecular amorfa monofásica de un fármaco en una matriz polimérica. Es una solución sólida preparada disolviendo el fármaco y un polímero en un disolvente (por ejemplo, acetona, metanol o similares) y secando la solución por nebulización. El disolvente se evapora rápidamente de las microgotas, solidificando rápidamente la mezcla de polímero y fármaco, atrapando el fármaco en forma amorfa en forma de una dispersión molecular amorfa.

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

30 Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y transportadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Para elaborar comprimidos compactados pueden usarse diluyentes similares. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o pueden estar recubiertos de forma gastrorresistente para la desintegración selectiva en el tracto intestinal.

35 Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

40 En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, solución acuosa de dextrosa (glucosa), y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como el bisulfito de sodio, el sulfito de sodio o el ácido ascórbico, bien solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales, y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propilpabareno y clorobutanol.

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

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

60 En los casos donde los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, de manera orientativa, una dosis diaria puede ser normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 miligramo del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 miligramos del agente antiplaquetario, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 miligramos de agentes antiplaquetarios, por kilogramo de peso corporal del paciente.

65

En los casos donde los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente trombolítico, una dosis diaria puede ser normalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 miligramos del compuesto de la presente invención, por kilogramo de peso corporal del paciente y, en el caso de los agentes trombolíticos, la dosis habitual del agente trombolítico cuando se administra solo puede reducirse en

5

En particular cuando se proporcionan en forma de dosis unitaria, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por esta razón, cuando se combinan el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico en una sola dosis unitaria, se formulan de tal forma que aunque se combinen los principios activos en una sola dosis unitaria, se minimiza el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de tal forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino que se libera en el intestino. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede además recubrirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produce únicamente en el intestino. Otra estrategia más podría implicar formular un producto combinado en el que el primer componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados, tal como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico tiene como función formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

10

15

20

25

Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya se administren en una sola forma de dosificación o se administren en formas separadas pero a la vez por la misma vía, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos de la presente divulgación.

30

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que además comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre abridores de los canales de potasio, bloqueantes de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de los intercambiadores de sodio-hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombóticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antihipertensivos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes anti-osteoporosis, terapias de reemplazo hormonal, moduladores de receptores de hormonas, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y para la enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormona del crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores del colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico y agentes que imitan el preconditionamiento isquémico y/o el aturdimiento miocárdico o una combinación de los mismos.

35

40

45

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre un agente antiarrítmico, un agente antihipertensivo, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los canales de potasio, un agente reductor del colesterol/lípidos o una combinación de los mismos.

50

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

55

60

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en donde el agente terapéutico adicional es un agente anti-hipertensivo seleccionado entre inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de AT-1, antagonistas del receptor beta-adrenérgico, antagonistas de receptor ETA, antagonistas duales del receptor ETA/AT-1, inhibidores de renina (aliskerina) e inhibidores de vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado entre inhibidores de  $I_{Kur}$ , un anticoagulante seleccionado entre inhibidores de trombina, activadores de antitrombina-III, activadores de cofactor II de heparina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de caliceína, antagonistas del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa e inhibidores del factor Xa o un agente antiplaquetario seleccionado entre bloqueantes de GPIIb/IIIa, bloqueantes de GPIb/IX, antagonistas del receptor 1

65

activado por proteasa (PAR-1), antagonistas del receptor 4 activado por proteasa (PAR-4), antagonistas del receptor EP3 de prostaglandina E2, antagonistas de receptor de colágeno, inhibidores de la fosfodiesterasa III, antagonistas del receptor P2Y<sub>1</sub>, antagonistas de P2Y<sub>12</sub>, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa-1 y aspirina o una combinación de los mismos.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde los agentes terapéuticos adicionales son un agente anti-plaquetas o una combinación de los mismos.

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

15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes. Por tanto, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

20 Los compuestos que pueden administrarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, anticoagulantes, agentes anti-trombina, agentes antiplaquetarios, fibrinolíticos, agentes hipolipidémicos, agentes antihipertensivos y agentes anti-ischémicos.

25 Otros agentes anticoagulantes (o agentes inhibidores de la coagulación) que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen warfarina, heparina (ya sea heparina no fraccionada o cualquier heparina de bajo peso molecular disponible comercialmente, por ejemplo, LOVENOX®), pentasacárido sintético, inhibidores de trombina de acción directa, incluyendo hirudina y argatrobán, así como otros inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (por ejemplo, ARIXTRA®, apixabán, rivaroxabán, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, y los divulgados en los documentos WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919 y 30 WO 00/076970), inhibidores del factor XIa, e inhibidores de TAFI y PAI-1 activados conocidos en la técnica.

35 La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de las plaquetas), tal y como se usa en el presente documento, indica agentes que inhiben la función de las plaquetas, por ejemplo, inhibiendo la agregación, la adhesión o la secreción del contenido granular de las plaquetas. Dichos agentes incluyen, aunque no de forma limitativa, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos, tales como acetaminofeno, aspirina, codeína, diclofenaco, doxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfpirazona, sulindaco y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. De entre los AINE, se prefieren la aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y el piroxicam. 40 Otros agentes inhibidores de las plaquetas incluyen antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatida, abciximab e integrelina), antagonistas del receptor de tromboxano A2 (por ejemplo, ifetrobán), inhibidores de la tromboxano N-sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa-III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol) e inhibidores de PDE-V (tales como sildenafil), antagonistas del receptor 1 activado por proteasas (PAR-1) (por ejemplo, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831) y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, son antagonistas del receptor de ADP (adenosín difosfato), preferentemente, antagonistas de los receptores prurinérgicos P2Y<sub>1</sub> y P2Y<sub>12</sub>, prefiriéndose especialmente P2Y<sub>12</sub>. Los antagonistas del receptor P2Y<sub>12</sub> preferidos incluyen clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor y cangrelor y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La ticlopidina y el clopidogrel son también compuestos preferidos ya que se sabe que cuando se usan, son menos dañinos para el tracto gastrointestinal que la aspirina. El clopidogrel es un agente aún más preferido. 50

55 Un ejemplo preferido es una triple combinación de un compuesto de la presente invención, aspirina, y otros agentes antiplaquetarios. Preferentemente, el agente antiplaquetario es clopidogrel o prasugrel, más preferentemente clopidogrel.

60 La expresión inhibidores de trombina (o agentes anti-trombina), tal y como se usa en el presente documento, indica inhibidores de la serina proteasa, trombina. Al inhibir la trombina, se alteran varios procesos mediados por trombina, tales como la activación de plaquetas mediada por trombina (esto es, por ejemplo, la agregación de plaquetas, y/o la secreción del contenido del gránulo plaquetario, incluida la serotonina), y/o la formación de fibrina. Los expertos en la materia conocen una serie de inhibidores de trombina y estos inhibidores se contemplan para su uso en combinación con los presentes compuestos. Dichos inhibidores incluyen, aunque no de forma limitativa, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatrobán, dabigatrán, AZD-0837, y aquellos divulgados en los documentos WO 98/37075 y WO 02/044145 y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. 65 Los derivados de boroarginina y los boropéptidos incluyen derivados de N-acetilo y peptídicos del ácido borónico,

tales como derivados C-terminales de ácido  $\alpha$ -aminoborónico de la lisina, ornitina, arginina, homoarginina y los correspondientes análogos de isotiuronio de los mismos. El término hirudina, tal y como se usa en el presente documento, incluye derivados o análogos adecuados de la hirudina, citados en el presente documento como hirulogos, tales como disulfatohirudina.

5 La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), tal y como se usa en el presente documento, indica agentes que lisan los coágulos de sangre (trombos). Dichos agentes incluyen activador de plasminógeno tisular (TPA, natural o recombinante) y formas modificadas del mismo, anistreplasa, urocinasa, estreptocinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de la trombina, 10 inhibidores de los factores IXa, Xa y XIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores de los inhibidores del plasminógeno tisular), inhibidores de TAFI activado, inhibidores de alfa-2-antiplasmina, y complejo activador de la estreptoquinasa del plasminógeno anisolado, incluidas las sales o los profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término anistreplasa, tal y como se usa en el presente documento, se refiere al complejo activador de la estreptoquinasa del plasminógeno anisolado, tal como se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente europea 15 n.º 028.489, cuya divulgación se ha incorporado en su totalidad al presente documento por referencia. El término uroquinasa, tal y como se usa en el presente documento, pretende denotar la uroquinasa tanto monocatenaria como bicatenaria, esta última denominándose también en el presente documento como prouroquinasa.

20 Los ejemplos de agentes reductores del colesterol/lípidos adecuados y de terapias para el perfil lipídico para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y otras estatinas), moduladores de la actividad del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) (por ejemplo, inhibidores de HOE-402 PCSK9), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico o 25 derivados del mismo (por ejemplo, NIASPAN®), moduladores de GPR109B (receptor del ácido nicotínico), derivados de ácido fenofibrato (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y otros moduladores de los receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR) alfa, moduladores de PPARdelta (por ejemplo, GW-501516), moduladores de PPAR gamma (por ejemplo, rosiglitazona), compuestos que tienen múltiples funcionalidades para modular las actividades de diversas combinaciones de PPAR alfa, PPAR gamma y PPAR delta, probucol o derivados del mismo (por ejemplo, AGI-1067), inhibidores de la absorción de colesterol y/o inhibidores del 30 transportador similar aC1 de Niemann-Pick (por ejemplo, ezetimibe), inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol CP-529414), inhibidores de la escualeno sintasa y/o inhibidores de la escualeno epoxidasa o mezclas de los mismos, acil coenzima A: inhibidores de colesterol aciltransferasa (ACAT) 1, inhibidores de ACAT2, inhibidores duales de ACAT1/2, inhibidores del transporte de ácidos biliares del íleon (o inhibidores del transporte de ácidos biliares codependiente de sodio apical), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos 35 microsómicos, moduladores del receptor X hepático (LXR) alfa, moduladores de LXR beta, moduladores duales de LXR alfa/beta, moduladores de FXR, ácidos grasos omega 3 (por ejemplo, 3-PUFA), estanoles vegetales y/o ésteres de ácidos grasos de estanoles vegetales (por ejemplo, éster de sitostanol usado en la margarina BENECOL®), inhibidores de lipasa endotelial y miméticos funcionales del HDL que activan el transporte inverso del colesterol (por ejemplo, derivados de apoAI o péptidomiméticos de apoAI).

40 Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo, por ejemplo como un patrón de o control de calidad, en pruebas o ensayos que impliquen la inhibición de la trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o la calicreína plasmática. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o 45 la calicreína plasmática. XIa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para 50 ensayar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos diagnósticos que implican trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o la calicreína plasmática. Por ejemplo, puede determinarse la presencia de trombina, factor VIIa, IXa, Xa XIa y/o calicreína plasmática en una muestra desconocida mediante la adición del sustrato 55 cromogénico relevante, por ejemplo, S2366 para el factor XIa, a una serie de soluciones que contienen muestra de ensayo y opcionalmente uno de los compuestos de la presente invención. En caso de que se observe producción de pNA en las soluciones que contienen la muestra de ensayo, pero no en presencia de un compuesto de la presente invención, podría llegarse a la conclusión de que estaba presente el factor XIa.

60 Los compuestos extremadamente potentes y selectivos de la presente invención, aquellos que tienen valores de  $K_i$  menores o iguales a 0,001  $\mu\text{M}$  frente a la proteasa diana y mayores o iguales a 0,1  $\mu\text{M}$  contra las otras proteasas, también pueden usarse en ensayos de diagnóstico que implican la cuantificación de la trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o la calicreína plasmática en muestras de suero. Por ejemplo, puede determinarse la cantidad de factor XIa en muestras de suero mediante la cuidadosa titulación de la actividad de proteasa en presencia del sustrato 65 cromogénico relevante, S2366, con un potente inhibidor del factor XIa de la presente invención.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Tal y como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación se entiende que incluye, pero no están limitados a, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en el que la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que afirma que puede usarse la composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio (tal como se ha definido anteriormente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricar, almacenamiento, el transporte y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, un vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro envase utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno usado para mantener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, aunque no de forma limitativa, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente en el exterior del primer recipiente a través de cinta, pegamento, grapas u otro método de unión, o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin otro medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente a través de cinta, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente fijado.

El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que recita información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información citada normalmente será determinada por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la Oficina federal estadounidense de alimentos y fármacos). Preferentemente, el prospecto recita específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se destinan a ser limitantes de la misma. Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos desvelados en el presente documento.

## VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por cualquier método disponible para los expertos en la materia de química orgánica. S continuación se describen esquemas de síntesis generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia métodos diferentes para preparar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, las diversas etapas en las síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para dar el compuesto o los compuestos deseados.

Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de intermedios y ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. Los compuestos de ejemplo se preparan de forma típica como mezclas racémicas. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homoquirales por separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos, dando productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales a compuestos intermedios racémicos que sirven para controlar la diaestereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

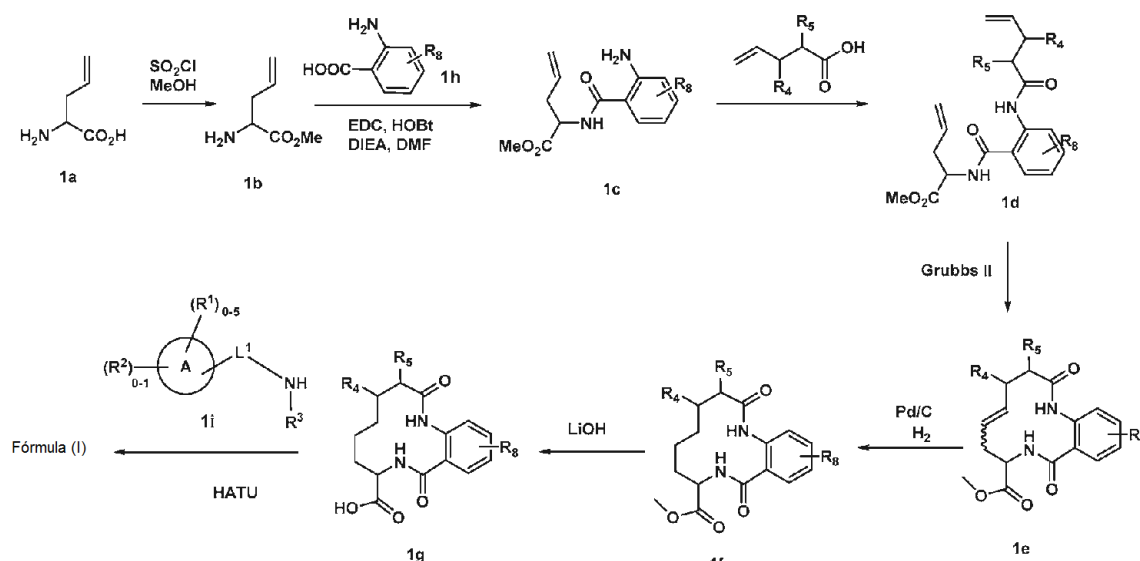
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por

variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención.

5 También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una fuente autorizada que describe las muchas alternativas para el experto capacitado es Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Edición, Wiley-Interscience (2006)).

15 Los compuestos representativos de esta invención pueden obtenerse a partir de los intermedios **1g**, la síntesis de los cuales se describe en el Esquema 1. La esterificación del aminoácido **1a** da el amino éster **1b**. Después, el amino éster **1b** puede acoplarse con un ácido carboxílico adecuadamente sustituido **1h** usando un agente de acoplamiento, tal como EDC/HOBt. Después, la anilina **1c** puede acoplarse con un ácido carboxílico adecuadamente sustituido **1j** usando T3P® y una base, tal como piridina, para dar la amida **1d**. Usando un procedimiento modificado descrito por Lovely ((*Tetrahedron Lett.*, 44:1379 (2003)), **1d** puede ciclarse mediante metátesis de cierre de anillo usando un catalizador, tal como Grubbs (II), en un disolvente adecuado, tal como DCM, DCE o tolueno a temperatura elevada, para dar el macrociclo **1e**. El alqueno puede reducirse con hidrógeno tanto sobre paladio sobre carbono como óxido de platino para proporcionar el éster **1f**. La hidrólisis del éster **1f** da el ácido **1g**. Los compuestos de la fórmula (I) pueden sintetizarse a partir de la reacción de acoplamiento del **1g** y la amina **1i** usando agentes de acoplamiento, tales como HATU.

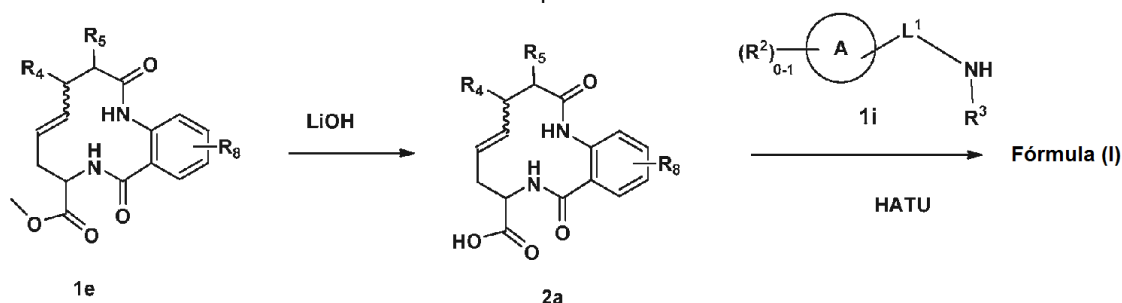
Esquema 1



30 Los macrociclos que contienen olefina de esta invención también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2. La hidrólisis del éster **1e** da el ácido **2a**. Los compuestos de la fórmula (I) pueden sintetizarse a partir de la reacción de acoplamiento del **2a** y la amina **1i** usando agentes de acoplamiento, tales como HATU.

35

Esquema 2



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

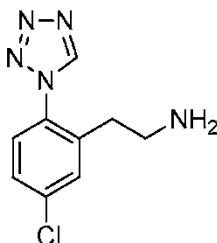
A menos que se indique otra cosa, el análisis de los productos finales se realizó por HPLC analítica en fase inversa.

Método A: Una mayoría de las series de HPLC analítica fueron: SunFire (4,6 x 150 mm) (gradiente de 15 min - de 95:5 de H<sub>2</sub>O/ACN a 95:5 de ACN/H<sub>2</sub>O-0,05 % de TFA).  
 Método B: Una minoría de las series de HPLC analítica fueron: ZORBAX® (4,6 x 75 mm) (gradiente de 8 min - de 10:90 de MeOH/H<sub>2</sub>O a 90:10 de MeOH/H<sub>2</sub>O, 0,2 % de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>).  
 Método C: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min.  
 Método D: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min.

Una mayoría de las series espectros de masas fueron: CLEM (IEN) m/z: [M+H]<sup>+</sup> PHENOMENEX® Luna C18 (2 x 30 mm) (gradiente de 2 min de 90 % de H<sub>2</sub>O/10 % de MeOH/0,1 % de TFA a 90 % de MeOH/10 % de H<sub>2</sub>O/0,1 % de TFA) (o) BEH C18, 2,1 x 50 mm - gradiente de 2 min de B al 0-100 % (A: 90/10/0,1 de H<sub>2</sub>O/ACN/TFA; B: 90/10/0,1 de ACN/H<sub>2</sub>O/TFA).

Intermedio 1

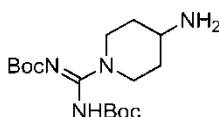
2-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)etanamina



Intermedio 1: El Intermedio 1 se preparó de acuerdo con el procedimiento bibliográfico (Pinto, D.J.P. et al., documento WO 08/157162). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,11 (s, 1H), 7,54-7,46 (dd, J = 1,2 y 8,5 Hz, 1H), 7,39-7,23 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 224,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 2

((4-Aminopiperidin-1-il)((*tert*-butoxicarbonil)amino)metileno)carbamato de *tert*-butilo

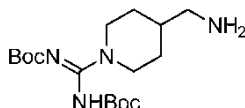


Intermedio 2A: *N*-{1-[(1*Z*)-{[(*tert*-Butoxi)carbonil]amino}[[[(*tert*-butoxi)carbonil]imino]metil]piperidin-4-il]carbamato de bencilo: A una solución de piperidin-4-ilcarbamato de bencilo (359 mg, 1,531 mmol) en DMF (15 ml) se añadió ((*tert*-butoxicarbonil)amino)(1*H*-pirazol-1-il)metileno)carbamato de *tert*-butilo (475 mg, 1,531 mmol) y base de Hunig (3,2 ml, 18,37 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La CLEM mostró la masa deseada para el producto. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. y salmuera. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el Intermedio 2A (670 mg, 1,406 mmol, rendimiento 92 %). EM (IEN) m/z: 477,4 (M+H)<sup>+</sup>.

- Intermedio 2: A una solución del Intermedio 2A (700 mg, 1,469 mmol) en EtOH (29 ml) se añadió paladio sobre carbono (156 mg, 0,147 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de globo de H<sub>2</sub> durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró. El producto fue lo suficientemente puro para la siguiente reacción. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,18 (s a., 1H), 3,34 - 3,18 (m, 1H), 3,03 (s. a., 4H), 1,93 - 1,72 (m, 4H), 1,66 - 1,26 (m, 18H). EM (IEN) m/z: 343,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 3

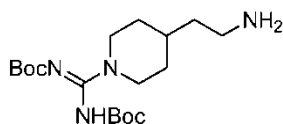
- 10 ((4-(Aminometil)piperidin-1-il)((*tert*-butoxicarbonil)amino)metileno)carbamato de *tert*-butilo



- El Intermedio 3 se preparó usando un procedimiento análogo al Intermedio 2, excepto porque se reemplazó piperidin-4-ilcarbamato de bencilo por (piperidin-4-ilmetil)carbamato bencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,13 (d, J= 11,9 Hz, 2H), 3,06 - 2,68 (m, 5H), 1,81 (d, J= 12,8 Hz, 2H), 1,58 - 1,03 (m, 20H). EM (IEN) m/z: 357,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Intermedio 4

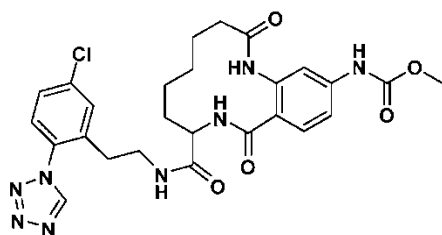
- 20 ((4-(2-Aminoetil)piperidin-1-il)((*tert*-butoxicarbonil)amino)metileno)carbamato de *tert*-butilo



- El Intermedio 4 se preparó usando un procedimiento análogo al Intermedio 2 excepto porque se reemplazó piperidin-4-ilcarbamato de bencilo por (2-(piperidin-4-il)etil)carbamato de bencilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,35 - 3,86 (m, 2H), 2,91 (s. a., 4H), 1,87 - 1,54 (m, 5H), 1,51-1,39 (m, 18H), 1,36 - 1,12 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 371,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 1

- 30 (±)-N-[8-((2-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil)etil]carbamoyl)-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il]carbamato de metilo



- 35 1A. (±) 2-Aminopent-4-enoato de metilo, sal de HCl: A una suspensión de ácido 2-aminopent-4-enoico (1,9 g, 16,50 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,168 ml, 29,7 mmol) a 0 °C. Tras la adición, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se retiró para dar un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5,79 (dd, J=10,1, 7,5 Hz, 1H), 5,42 - 5,11 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,90 - 2,35 (m, 2H).

- 40 1B. (±) 2-(2-Amino-4-nitrobenzamido)pent-4-enoato de metilo: A una solución de ácido 2-amino-4-nitrobenzoico (2,199 g, 12,08 mmol) en DMF (24 ml) se añadió 1A (2 g, 12,08 mmol), HOBT (0,925 g, 6,04 mmol), DIEA (6,33 ml, 36,2 mmol) y EDC (2,55 g, 13,28 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de Ar a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 1B (1,7 g, 5,80 mmol, rendimiento 48,0 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 - 7,43 (m, 3H), 6,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,88 - 5,67 (m, 3H), 5,22 - 5,17 (m, 1H), 4,92 - 4,79 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,70 (dt, J = 19,3, 6,5 Hz, 2H). EM (IEN) m/z: 293,9 (M+H)<sup>+</sup>.

- 45 1C. (±) 2-(4-Nitro-2-(pent-4-enamido)benzamido)pent-4-enoato de metilo: A una solución de 1B (220 mg, 0,750 mmol) en acetato de etilo (15 ml) se añadió ácido pent-4-enoico (150 mg, 1,50 mmol), DIEA (655 µl, 3,75 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano (1,3 ml, 2,250 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de Ar a 50 °C durante 16 h. Se añadió agua (15 ml) para detener la reacción. La



reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La capa orgánica se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 1C (220 mg, 0,586 mmol, rendimiento 78 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,87 (s a., 1H), 9,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,88 (dd, *J* = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 5,80 - 5,63 (m, 1H), 5,28 - 4,98 (m, 4H), 4,84 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,93 - 2,62 (m, 2H), 2,58 - 2,43 (m, 4H). EM (IEN) *m/z*: 376,2 (M+H)<sup>+</sup>.

1D. (±) 13-Nitro-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidrobenzo[b][1,5] diazaciclododecin-8-carboxilato de metilo: En un vial se añadió 1C (170 mg, 0,453 mmol) y DCM (90 ml). La solución transparente se desgasificó con Ar durante 15 min, después se añadió catalizador de Grubbs II (154 mg, 0,181 mmol). La reacción se agitó a 40 °C durante 16 h. La CLEM mostró la masa deseada para el producto. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice dio 1D (140 mg, 0,403 mmol, rendimiento 89 %). EM (IEN) *m/z*: 348,3 (M+H)<sup>+</sup>.

1E. (±)-13-Amino-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-8-carboxilato de metilo: A una solución de 1D (34 mg, 0,098 mmol) en EtOH (1,9 ml) se añadió paladio sobre carbono (10,42 mg, 9,79 μmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró. La mezcla en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 320,3 (M+H)<sup>+</sup>.

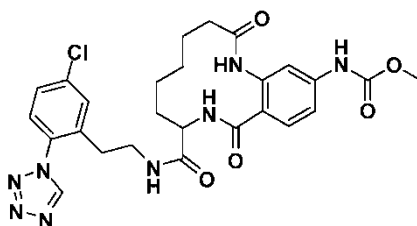
1F. (±)-13-((Metoxicarbonil)amino)-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-8-carboxilato de metilo: A una solución de 1E (25 mg, 0,078 mmol) en DCM (783 μl) se añadió piridina (31,7 μl, 0,391 mmol) y clorofornato de metilo (6,06 μl, 0,078 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en una atmósfera de Ar a 0 °C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 1F (20 mg, 68 %). EM (IEN) *m/z*: 378,1 (M+H)<sup>+</sup>.

1G. (±)-Ácido 13-((metoxicarbonil)amino)-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-8-carboxílico: A una solución de 1F (30 mg, 0,079 mmol) en THF (4 ml) y agua (2 ml) se añadió LiOH (0,199 ml, 0,397 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en una atmósfera de Ar a 0 °C. Después de 1 h, la CLEM mostró que la reacción se había completado. Se añadió 1 equiv. de una solución 1,0 N de HCl a la mezcla de reacción y el disolvente se retiró para dejar un sólido de color blanco como el producto en bruto, que se usó según estaba en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 364,11 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 1: A una solución de 1G (35 mg, 0,096 mmol) en DMF (963 μl) se añadió el Intermedio 1 (50,1 mg, 0,193 mmol), HATU (73,2 mg, 0,193 mmol) y DIEA (336 μl, 1,926 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de Ar a ta durante una noche. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,94 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,02 (s. a., 1H), 7,65 - 7,50 (m, 4H), 7,45 - 7,23 (m, 3H), 4,30 - 4,07 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,40 - 2,27 (m, 4H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 1,88 - 1,08 (m, 9H). EM (IEN) *m/z*: 569,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método A): TR = 6,6 min.

### Ejemplo 2 (enantiómero 1) y Ejemplo 3 (enantiómero 2)

*N*-[8-((2-[5-Cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil)carbamoyl)-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il]carbamato de metilo (enantiómero 1) y *N*-[8-((2-[5-Cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil)carbamoyl)-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il]carbamato de metilo (enantiómero 2)



**Ejemplo 2 y Ejemplo 3:** La mezcla racémica del Ejemplo 1 se separó por SFC prep. quiral para proporcionar el Ejemplo 2 y el Ejemplo 3 como enantiómeros individuales.

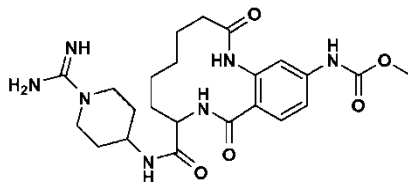
Ejemplo 2: Enantiómero 1 (el enantiómero de elusión más temprana), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,11 - 9,74 (m, 2H), 9,69 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 - 7,50 (m, 4H), 7,45 - 7,18 (m, 3H), 4,25 (s. a., 1H), 3,68 (s, 3H), 3,24 - 3,02 (m, 2H), 2,44 - 2,30 (m, 2H), 2,23 - 2,05 (m, 1H), 1,79 - 1,18 (m, 9H). EM (IEN) *m/z*: 569,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método A): TR = 6,6 min.

Ejemplo 3: Enantiómero 2 (el enantiómero de elusión más tardía), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 - 7,50 (m, 4H), 7,45 - 7,18 (m, 3H), 4,25 (s. a., 1H), 3,69 (s, 3H), 3,24 - 3,02 (m, 2H), 2,44 - 2,30 (m, 2H), 2,23 - 2,05 (m, 1H), 1,79 - 1,18 (m, 9H). EM (IEN) *m/z*: 569,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método A): TR = 6,6 min.

**Ejemplo 4**

(±)-*N*-(8-[(1-Carbamimidoylpiperidin-4-il)carbamoyl]-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il)carbamato de metilo

5



Ejemplo 4: A una solución de 1G (35 mg, 0,096 mmol) en DMF (963  $\mu$ l) se añadió el Intermedio 2 (66,0 mg, 0,193 mmol), HATU (73,2 mg, 0,193 mmol) y DIEA (336  $\mu$ l, 1,926 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de Ar a ta durante una noche. El producto en bruto se purificó por reverse HPLC prep. de fase inversa. El residuo se disolvió en 3 ml de DCM y 1 ml de TFA. Después de 2 h, el disolvente se retiró y proporcionó el Ejemplo 4 (2 sal de TFA, 7 mg, 9,29  $\mu$ mol, rendimiento 9,65 %). RMN  $^1$ H (400 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  9,57 (s, 1H), 8,15 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,76 (m, 1H), 7,51 - 7,33 (m, 3H), 4,49 (s. a., 1H), 4,04 - 3,79 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,20 (s. a., 4H), 2,55 - 2,43 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 1,98 - 1,25 (s, 10H). EM (IEN)  $m/z$ : 488,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (Método A): TR = 2,8 min.

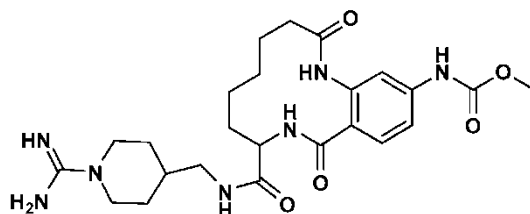
10

15

**Ejemplo 5**

(±)-*N*-(8-[(1-Carbamimidoylpiperidin-4-il)metil]carbamoyl)-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il)carbamato de metilo

20



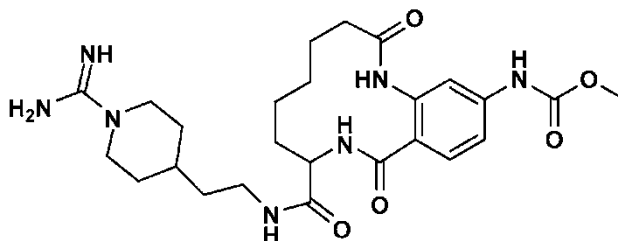
El Ejemplo 5 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 4 excepto porque el Intermedio 2 se reemplazó por el Intermedio 3. RMN  $^1$ H (400 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  = 9,58 (s, 1H), 8,31 - 8,02 (m, 1H), 7,94 - 7,81 (m, 1H), 7,57 - 7,35 (m, 3H), 7,18 (s. a., 1H), 4,45 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 3,88 (d,  $J$  = 12,8 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,21 - 2,93 (m, 5H), 2,63 - 2,44 (m, 1H), 2,41 - 2,25 (m, 1H), 1,95-1,17 (m, 12H). EM (IEN)  $m/z$ : 502,3 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (Método A): TR = 3,1 min.

25

30

**Ejemplo 6**

(±)-*N*-(8-[(2-(1-Carbamimidoylpiperidin-4-il)etil]carbamoyl)-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il)carbamato de metilo



35

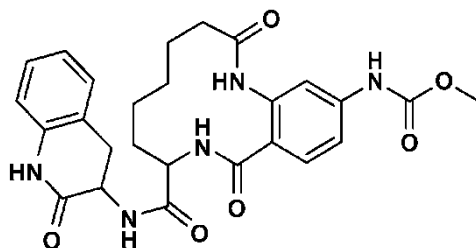
El Ejemplo 6 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 4 excepto porque el Intermedio 2 se reemplazó por el Intermedio 4. RMN  $^1$ H (400 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  7,53 - 7,35 (m, 3H), 4,45 (dd,  $J$  = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 3,86 (d,  $J$  = 13,6 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,26 (td,  $J$  = 6,9, 2,3 Hz, 2H), 3,05 (t,  $J$  = 13,0 Hz, 2H), 2,49 (dd,  $J$  = 8,0; 4,5 Hz, 1H), 2,41 - 2,23 (m, 1H), 1,93 - 1,77 (m, 5H), 1,75 - 1,42 (m, 11H), 1,38 - 1,09 (m, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 516,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (Método A): TR = 3,4 min.

40

**Ejemplo 7**

(±)-*N*-(2,10-Dioxo-8-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)carbamoyl]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il)carbamato de metilo

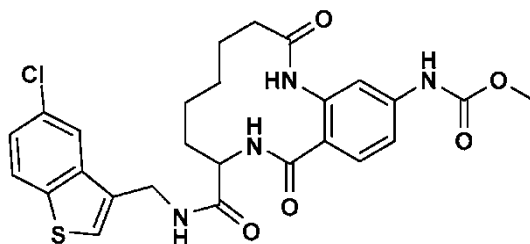
45



5 El Ejemplo 7 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 4 excepto porque el Intermedio 2 se reemplazó por 3-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,33 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,72 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,31 (m, 3H), 7,27 - 7,10 (m, 2H), 7,01 - 6,78 (m, 2H), 4,62 - 4,32 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,15 - 3,00 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,46 - 2,34 (m, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,92 - 1,32 (m, 8H). EM (IEN) m/z: 508,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método C): TR = 1,2 min.

### 10 Ejemplo 8

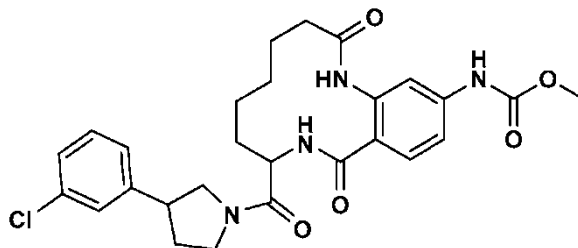
(±)-N-(8-[[5-(Cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]carbamoyl]-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il)carbamato de metilo



15 El Ejemplo 8 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 4 excepto porque el Intermedio 2 se reemplazó por (5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metanamina. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,91 (s, 1H), 9,67 (s. a., 1H), 8,62 - 8,42 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,61 (m, 2H), 7,47 - 7,27 (m, 4H), 4,60 - 4,33 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,24 - 2,08 (m, 1H), 1,76 - 1,27 (m, 8H).

### Ejemplo 9

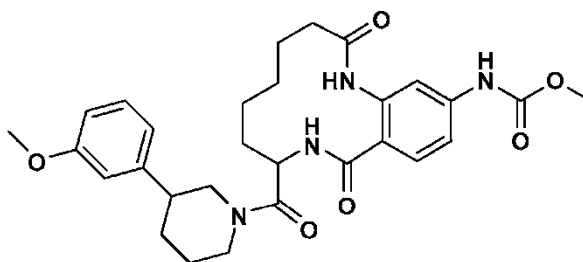
25 (±)-N-(8-[3-(3-Clorofenil)pirrolidina-1-carbonil]-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il)carbamato de metilo



30 El Ejemplo 9 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 4 excepto porque el Intermedio 2 se reemplazó por 3-(3-clorofenil)pirrolidina. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (s a, 1H), 9,74 (s. a., 1H), 7,89 - 7,66 (m, 1H), 7,51 - 7,22 (m, 7H), 4,61 (d, J = 19,8 Hz, 1H), 4,23 - 3,77 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,62 - 3,45 (m, 2H), 3,29 - 3,12 (m, 1H), 2,47 - 1,89 (m, 4H), 1,81 - 1,28 (m, 8H).

### 35 Ejemplo 10

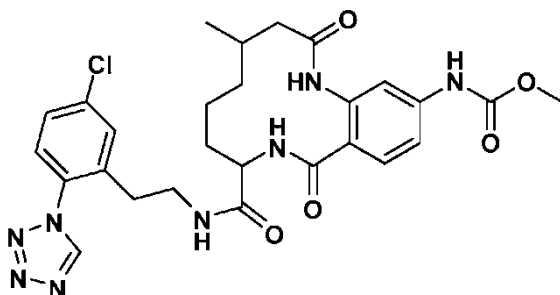
(±)-N-(8-[3-(3-Metoxifenil)piperidina-1-carbonil]-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il) carbamato de metilo



El Ejemplo 10 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 4 excepto porque el Intermedio 2 se reemplazó por (5-clorobenzotriazol-3-il)metanamina. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (s a, 1H), 9,84 - 9,56 (m, 1H), 7,78 - 7,55 (m, 1H), 7,47 - 7,12 (m, 4H), 6,97 - 6,71 (m, 3H), 4,86 (s. a., 1H), 4,51 - 4,25 (m, 1H), 4,08 - 3,86 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,27 - 3,06 (m, 1H), 2,77 - 2,56 (m, 2H), 2,45 - 2,32 (m, 1H), 2,24 - 2,08 (m, 1H), 1,96-1,31 (m, 14H). EM (IEN) *m/z*: 537,4 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método C): TR = 2,5 min.

### Ejemplo 11 (mezcla diastereomérica)

(±)-*N*-[8-({2-[5-Cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}carbamoil)-4-metil-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacyclododecin-13-il]carbamato de metilo



El Ejemplo 11 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 1 excepto porque se reemplazó ácido pent-4-enoico por ácido 3-metilpent-4-enoico en la etapa 1C. EM (IEN) *m/z*: 583,2 (M+H)<sup>+</sup>.

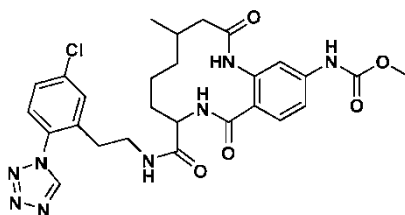
El par de racemato principal: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,90 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,72 - 9,64 (m, 1H), 7,99 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 4H), 7,37 (s, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 4,14 (s. a., 1H), 3,69 (s, 3H), 3,26 - 3,05 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,43 - 2,28 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,86 (m, 1H), 1,59 - 1,38 (m, 3H), 1,33 - 1,13 (m, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

El par de racemato menor: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,91 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 3H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,35 (s, 3H), 4,44 - 4,28 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,26 - 3,05 (m, 2H), 2,13 (s. a., 4H), 1,75 - 1,47 (m, 3H), 1,45 - 1,06 (m, 4H), 0,94 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 583,2 (M+H)<sup>+</sup>.

HPLC analítica (Método A): TR = 6,5 min (el par de racemato menor), TR = 6,8 min (el par de racemato principal).

### Ejemplo 12 (enantiómero 1), Ejemplo 13 (enantiómero 2), Ejemplo 14 (enantiómero 3) y Ejemplo 15 (enantiómero 4)

*N*-[8-({2-[5-Cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}carbamoil)-4-metil-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacyclododecin-13-il]carbamato de metilo



Ejemplo 12, Ejemplo 13, Ejemplo 14 y Ejemplo 15: La mezcla diastereomérica del Ejemplo 11 se separó por SFC prep. quiral para dar el Ejemplo 12, el Ejemplo 13, el Ejemplo 14 y el Ejemplo 15 como enantiómeros individuales.

**Ejemplo 12:** enantiómero 1 (el primer enantiómero de elusión), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,90 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,72 - 9,64 (m, 1H), 7,99 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 4H), 7,37 (s, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 4,14 (s. a., 1H), 3,69 (s, 3H), 3,26 - 3,05 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,43 - 2,28 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,86 (m, 1H), 1,59 - 1,38 (m, 3H), 1,33-1,13 (m, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 583,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método A): TR = 6,8 min.

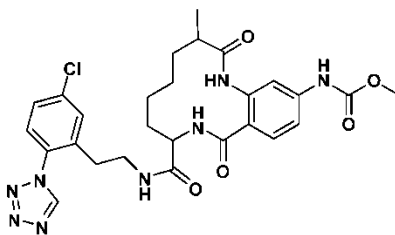
**Ejemplo 13:** enantiómero 2 (el segundo enantiómero de elusión), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,91 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 3H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,35 (s, 3H), 4,44 - 4,28 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,26 - 3,05 (m, 2H), 2,13 (s. a., 4H), 1,75 - 1,47 (m, 3H), 1,45 - 1,06 (m, 4H), 0,94 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 583,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método A): TR = 6,4 min.

**Ejemplo 14:** enantiómero 3 (el tercer enantiómero de elusión), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,90 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,72 - 9,64 (m, 1H), 7,99 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 4H), 7,37 (s, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 4,14 (s. a., 1H), 3,69 (s, 3H), 3,26 - 3,05 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,43 - 2,28 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,86 (m, 1H), 1,59 - 1,38 (m, 3H), 1,33-1,13 (m, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 583,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método A): TR = 6,8 min.

**Ejemplo 15:** enantiómero 4 (el cuarto enantiómero de elusión), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,91 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 3H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,35 (s, 3H), 4,44 - 4,28 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,26 - 3,05 (m, 2H), 2,13 (s. a., 4H), 1,75 - 1,47 (m, 3H), 1,45 - 1,06 (m, 4H), 0,94 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 583,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método A): TR = 6,4 min.

#### Ejemplo 16 (racemato 1) y Ejemplo 17 (racemato 2)

(±)-*N*-[8-((2-[5-Cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil)carbamoil)-3-metil-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il]carbamato de metilo



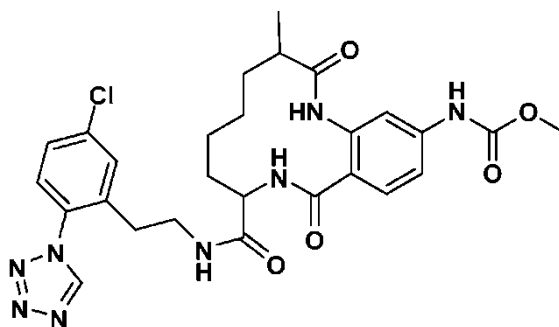
El Ejemplo 16 y el Ejemplo 17 se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 1 excepto porque se reemplazó ácido pent-4-enoico por ácido 2-metilpent-4-enoico en la etapa 1C.

**Ejemplo 16:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,91 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,99 (s. a., 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 3H), 7,46 - 7,22 (m, 3H), 4,30 - 4,13 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,18 - 3,03 (m, 3H), 2,46 - 2,24 (m, 2H), 1,57 (s. a., 4H), 1,24 (s. a., 4H), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 583,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método A): TR = 6,3 min.

**Ejemplo 17:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,54 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 4H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,68 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H), 2,56 - 2,39 (m, 1H), 2,25 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,61 (m, 2H), 1,57 - 1,37 (m, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 2H), 1,22 - 1,18 (m, 3H), 1,08 - 0,99 (m, 1H), 0,77 - 0,61 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 583,4 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método A): TR = 6,0 min.

#### Ejemplo 18 (enantiómero 1), Ejemplo 19 (enantiómero 2), Ejemplo 20 (enantiómero 3) y Ejemplo 21 (enantiómero 4)

*N*-[8-((2-[5-Cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil)carbamoil)-3-metil-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il]carbamato de metilo



**Ejemplo 18 y Ejemplo 19:** La mezcla racémica del Ejemplo 16 se separó por SFC prep. quiral para dar el Ejemplo 18 y el Ejemplo 19 como enantiómeros individuales.

5

**Ejemplo 18:** enantiómero 1 (el enantiómero de elusión más temprana), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,91 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,99 (s. a., 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 3H), 7,46 - 7,22 (m, 3H), 4,30 - 4,13 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,18 - 3,03 (m, 3H), 2,46 - 2,24 (m, 2H), 1,57 (s. a., 4H), 1,24 (s. a., 4H), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 583,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método A): TR = 6,3 min.

10

**Ejemplo 19:** enantiómero 2 (el enantiómero de elusión más tardía), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,91 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,99 (s. a., 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 3H), 7,46 - 7,22 (m, 3H), 4,30 - 4,13 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,18 - 3,03 (m, 3H), 2,46 - 2,24 (m, 2H), 1,57 (s. a., 4H), 1,24 (s. a., 4H), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 583,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método A): TR = 6,3 min.

15

**Ejemplo 20 y Ejemplo 21:** La mezcla racémica del Ejemplo 17 se separó por SFC prep. quiral para dar el Ejemplo 20 y el Ejemplo 21 como enantiómeros individuales.

**Ejemplo 20:** enantiómero 3 (el enantiómero de elusión más temprana), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,54 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 4H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,68 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H), 2,56 - 2,39 (m, 1H), 2,25 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,61 (m, 2H), 1,57 - 1,37 (m, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 2H), 1,22-1,18 (m, 3H), 1,08 - 0,99 (m, 1H), 0,77 - 0,61 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 583,4 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método A): TR = 6,0 min.

20

**Ejemplo 21:** enantiómero 4 (el enantiómero de elusión más tardía), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,54 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 4H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,68 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H), 2,56 - 2,39 (m, 1H), 2,25 - 2,01 (m, 1H), 1,89 - 1,61 (m, 2H), 1,57 - 1,37 (m, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 2H), 1,22-1,18 (m, 3H), 1,08 - 0,99 (m, 1H), 0,77 - 0,61 (m, 1H). EM (IEN) *m/z*: 583,4 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método A): TR = 6,0 min.

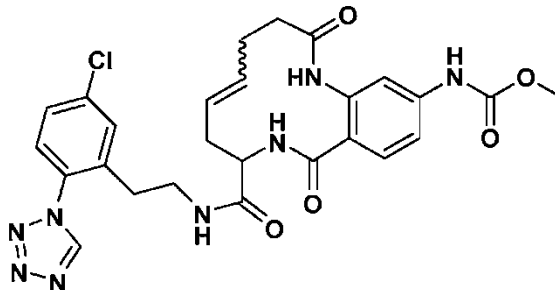
25

30

### Ejemplo 22

(*E/Z*)-(±)-*N*-[8-((2-[5-Cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil)carbamoil)-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il]carbamato de metilo

35



22A. (*E/Z*)-13-Amino-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidrobenczo[b] [1,5]diazaciclododecin-8-carboxilato de metilo: A una solución de 1D (140 mg, 0,403 mmol) en metanol (30 ml) se añadió cloruro de amonio (108 mg, 2,015 mmol) y cinc (132 mg, 2,015 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en una atmósfera de Ar a ta durante 16 h. La CLEM mostró que la reacción se había completado. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar un sólido de color blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 318,3 (M+H)<sup>+</sup>.

40

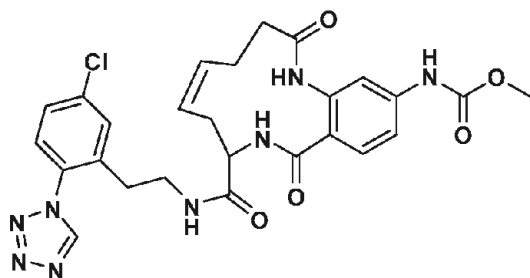
El Ejemplo 22 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 1 excepto porque se reemplazó 1F por 22A en la etapa 1G. EM (IEN) *m/z*: 567,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,94 - 9,83 (d, 1H), 9,81 - 9,76 (d, 1H),

45

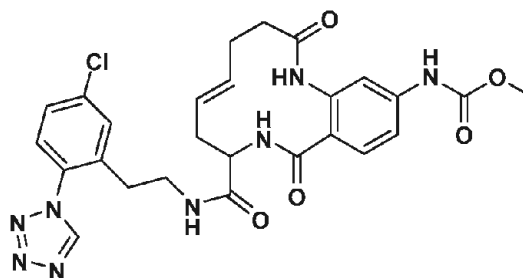
8,01 (dt,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 3H), 7,52 - 7,32 (m, 4H), 5,54 - 5,46 (m, 1H), 5,31 - 5,22 (m, 1H), 4,55 - 4,30 (m, 1H), 3,72 - 3,65 (dos singletes, 3H), 2,56 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 2,46 - 1,99 (m, 7H). HPLC analítica (Método A): TR = 6,3 min.

5 **Ejemplo 23 (enantiómero Z 1), Ejemplo 24 (enantiómero Z 2), Ejemplo 25 (enantiómero E 1) y Ejemplo 26 (enantiómero E 2)**

10 (Z)-N-[8-({2-[5-Cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil} carbamoil)-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il]carbamato de metilo y (E)-N-[8-({2-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil} carbamoil)-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il]carbamato de metilo



Ejemplos 23 y 24



Ejemplos 25 y 26

15 **Ejemplo 23, Ejemplo 24, Ejemplo 25 y Ejemplo 26:** La mezcla diastereomérica del Ejemplo 22 se separó por SFC prep. quiral para dar el Ejemplo 23, el Ejemplo 24, el Ejemplo 25 y el Ejemplo 26 como enantiómeros individuales.

20 **Ejemplo 23:** Enantiómero Z 1 (el primer enantiómero de elusión), RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,96 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,12 (s. a., 1H), 5,64 - 5,44 (m, 1H), 5,29 - 5,11 (m, 1H), 4,63 - 4,42 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,24 - 3,09 (m, 4H), 2,41 - 2,11 (m, 6H). EM (IEN)  $m/z$ : 567,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (Método B): TR = 4,3 min.

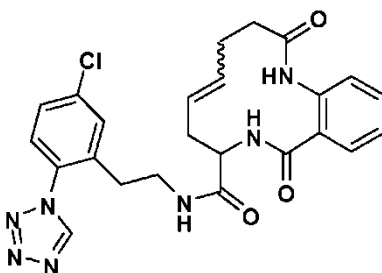
25 **Ejemplo 24:** Enantiómero Z 2 (el segundo enantiómero de elusión), RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,96 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,12 (s. a., 1H), 5,64 - 5,44 (m, 1H), 5,29 - 5,11 (m, 1H), 4,63 - 4,42 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,24 - 3,09 (m, 4H), 2,41 - 2,11 (m, 6H). EM (IEN)  $m/z$ : 567,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (Método B): TR = 4,3 min.

30 **Ejemplo 25:** Enantiómero E 1 (el tercer enantiómero de elusión), RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,82 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,91 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 7,63 - 7,21 (m, 7H), 5,41 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 5,24 - 5,11 (m, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,17 - 2,99 (m, 4H), 2,37 - 1,92 (m, 6H). EM (IEN)  $m/z$ : 567,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (Método A): TR = 6,5 min.

35 **Ejemplo 26:** Enantiómero E 2 (el cuarto enantiómero de elusión), RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,82 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,91 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 7,63 - 7,21 (m, 7H), 5,41 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 5,24 - 5,11 (m, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,17 - 2,99 (m, 4H), 2,37 - 1,92 (m, 6H). EM (IEN)  $m/z$ : 567,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (Método A): TR = 6,5 min.

40 **Ejemplo 27**

(E/Z)-( $\pm$ )-N-{2-[5-Cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-8-carboxamida



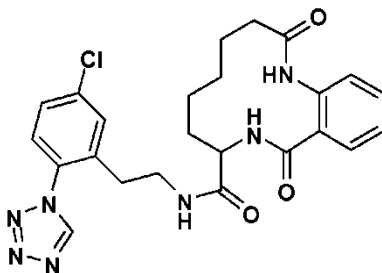
El Ejemplo 27 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 1 excepto porque se reemplazó ácido 2-amino-4-nitrobenzoico por ácido 2-aminobenzoico en la etapa 1B. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,81 (s a, 1H), 9,22 (s. a., 1H), 7,98 (s. a., 1H), 7,73 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 3H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,19 (m, 2H),

5,50 (s. a., 1H), 5,37 - 5,18 (m, 1H), 4,39 (s. a., 1H), 3,22 (s. a., 2H), 2,57 (s. a., 4H), 2,47 - 2,00 (m, 6H). EM (IEN)  $m/z$ : 494,0 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método D): TR = 1,3 min.

### Ejemplo 28

5

(±)-N-[2-[5-Cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil]-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-8-carboxamida



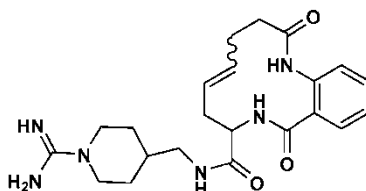
10

**Ejemplo 28:** Una suspensión del Ejemplo 27 (6 mg, 0,012 mmol) en MeOH (25 ml) se sometió a ultrasonidos, después el matraz se evacuó y se cargó de nuevo con Ar (3 x) y se añadió PtO<sub>2</sub> (0,276 mg, 1,215 μmol). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con H<sub>2</sub> (3 x), después se agitó a ta en una atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm). La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró, después se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC prep. para dar el Ejemplo 28 (5,1 mg, 81 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,79 (s, 1H), 9,74 - 9,60 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70 - 7,51 (m, 3H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,37 - 7,26 (m, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 1H), 4,37 - 4,15 (m, 1H), 3,25 - 3,10 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,80 - 1,55 (m, 3H), 1,53 - 1,27 (m, 5H). EM (IEN)  $m/z$ : 496,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método D): TR = 1,3 min.

15

### Ejemplo 29

(*E/Z*)-(±)-N-[(1-Carbamimidoilpiperidin-4-il)metil]-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-8-carboxamida



25

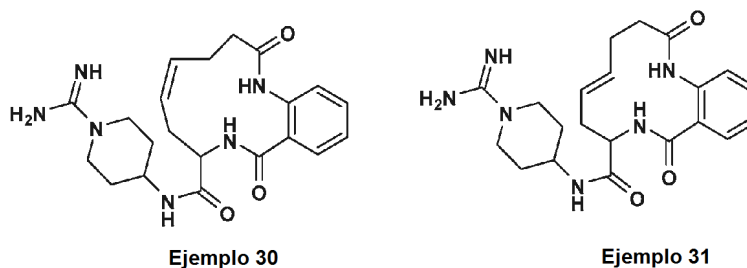
El Ejemplo 29 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 5. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,27 (s, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,34 (s, 5H), 5,75 - 5,48 (m, 1H), 5,44 - 5,25 (m, 1H), 4,55 - 4,33 (m, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 13,5 Hz, 4H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,45 - 2,16 (m, 5H), 1,68 (d, *J* = 13,2 Hz, 3H), 1,17 - 0,99 (m, 2H). EM (IEN)  $m/z$ : 427,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método C): TR = 0,8 min.

30

### Ejemplo 30 (isómero *Z*) y Ejemplo 31 (isómero *E*)

(*Z*)-(±)-N-(1-Carbamimidoilpiperidin-4-il)-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-8-carboxamida y (*E*)-(±)-N-(1-Carbamimidoilpiperidin-4-il)-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-8-carboxamida

35



Ejemplo 30

Ejemplo 31

40 El Ejemplo 30 y el Ejemplo 31 se prepararon usando un procedimiento análogo al Ejemplo 4. Los isómeros *E/Z* se



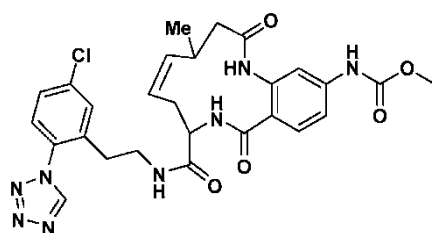
separaron por HPLC prep.

**Ejemplo 30:** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,32 (m, 7H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 5,54 (dd, *J* = 14,7, 7,0 Hz, 1H), 5,37 (dt, *J* = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 4,61 - 4,42 (m, 1H), 3,96 - 3,68 (m, 3H), 3,16 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,55 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,45 - 2,13 (m, 5H), 1,81 (dd, *J* = 9,2, 4,0 Hz, 2H), 1,40 (dd, *J* = 13,6, 11,1 Hz, 2H). EM (IEN) *m/z*: 413,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método D): TR = 0,9 min.

**Ejemplo 31:** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,83 (s a., 1H), 8,12 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,15 (m, 6H), 5,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,40 - 5,24 (m, 1H), 4,66 (s. a., 1H), 4,00 - 3,72 (m, 2H), 3,15 (t, *J* = 11,6 Hz, 3H), 2,46 - 2,16 (m, 4H), 1,81 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 1,46-1,31 (m, 4H). EM (IEN) *m/z*: 413,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método D): TR = 0,9 min.

### Ejemplo 32

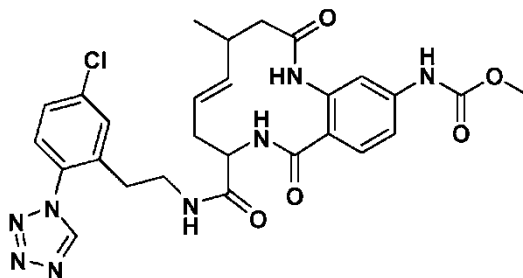
(*Z*)-(±)-*N*-[8-((2-[5-Cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil)carbamoil)-4-metil-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il]carbamato de metilo



El Ejemplo 32 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 23. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,88 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,37 (s, 2H), 5,62 (dd, *J* = 15,5, 7,3 Hz, 1H), 5,38 - 5,13 (m, 1H), 4,36 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,29 - 3,11 (m, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 3H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 581,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método D): TR = 1,5 min.

### Ejemplo 33

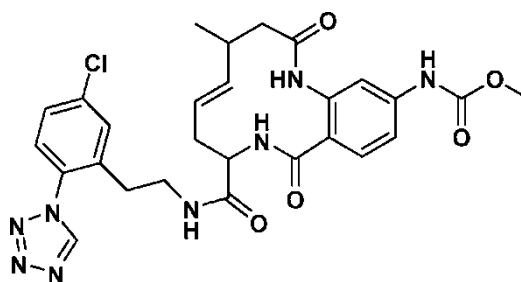
(*E*)-(±)-*N*-[8-((2-[5-Cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil)carbamoil)-4-metil-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il]carbamato de metilo



El Ejemplo 33 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 25. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,84 - 9,80 (m, 1H), 9,75 - 9,71 (m, 1H), 9,34 - 9,23 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 3H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 5,23 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 4,22 (ddd, *J* = 12,2, 8,1, 4,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,17 - 3,01 (m, 2H), 2,44 (s. a., 4H), 2,35 - 1,87 (m, 4H), 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 581,3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC analítica (Método A): TR = 6,8 min.

### Ejemplo 34 (enantiómero 1) y Ejemplo 35 (enantiómero 2)

(*E*)-*N*-[8-((2-[5-Cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil)carbamoil)-4-metil-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-13-il]carbamato de metilo



**Ejemplo 34 y Ejemplo 35:** el Ejemplo 33 se separó por SFC prep. quiral para dar el Ejemplo 34 y el Ejemplo 35 como los dos enantiómeros individuales principales.

5

**Ejemplo 34:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,94 - 9,83 (m, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 1H), 7,59 (s, 3H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,23 (m, 2H), 5,32 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 5,26 - 5,13 (m, 1H), 4,30 (ddd,  $J = 12,2, 8,1, 4,3$  Hz, 1H), 3,26 - 3,10 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 3H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,03 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 581,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (Método A): TR = 6,9 min.

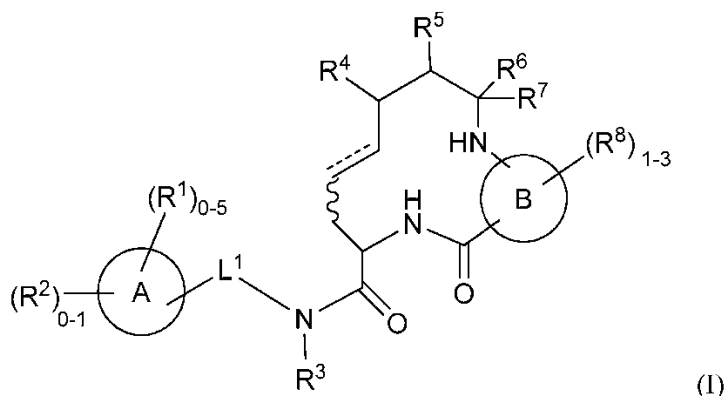
10

**Ejemplo 35:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,94 - 9,83 (m, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 1H), 7,59 (s, 3H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,23 (m, 2H), 5,32 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 5,26 - 5,13 (m, 1H), 4,30 (ddd,  $J = 12,2, 8,1, 4,3$  Hz, 1H), 3,26 - 3,10 (m, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 3H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,03 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H). EM (IEN)  $m/z$ : 581,2 (M+H) $^+$ . HPLC analítica (Método A): TR = 6,9 min.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



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

--- es un enlace opcional;

10 el anillo A se selecciona independientemente entre un carbociclo C<sub>3-10</sub> y un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C<sub>1-4</sub>), NC(=NH)NH<sub>2</sub>, O y S;

el anillo B se selecciona independientemente entre un arilo y un heterociclo de 5 a 10 miembros;

L<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre un

enlace, -CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>-, -CHR<sup>5</sup>CHR<sup>5</sup>-, -CR<sup>5</sup>=CR<sup>5</sup>-, -C≡C-, -OCH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>5</sup>NH-, -CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>NH-;

15 R<sup>1</sup>, independientemente en cada caso, se selecciona de entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, OH, =O, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), CO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -NHCO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -C(=NH)NH<sub>2</sub>;

20 R<sup>2</sup> es un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C<sub>1-4</sub>), O y S(O)<sub>2</sub>, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R<sup>2a</sup>;

R<sup>2a</sup>, independientemente en cada caso, se selecciona de entre halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, alcoxi C<sub>1-4</sub>, OH, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), COalquilo C<sub>1-4</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CON(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

25 como alternativa, L<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo;

R<sup>4</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, F, CF<sub>3</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

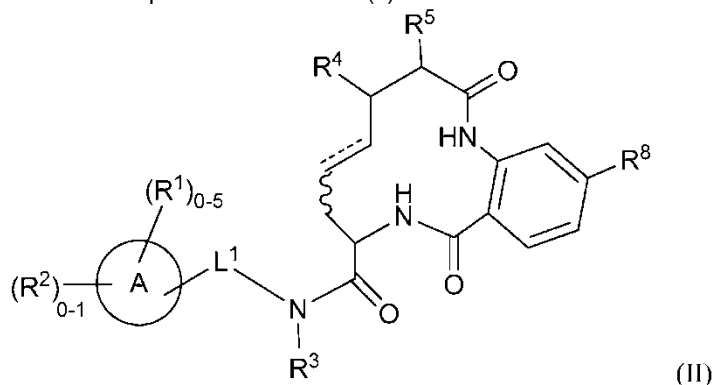
R<sup>6</sup> se selecciona entre H, halógeno, C(O)OH y C(O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>);

R<sup>7</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> y CF<sub>3</sub>;

30 como alternativa, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son juntos =O; y

R<sup>8</sup>, independientemente en cada caso, se selecciona entre H, halógeno, NHCO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(alquilo C<sub>1-4</sub>)O(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OH, -NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>)N(heterociclo de 5 a 6 miembros), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CON(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, y -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>.

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



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

--- es un enlace opcional;

el anillo A se selecciona independientemente entre un carbociclo C<sub>3-10</sub> y un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C<sub>1-4</sub>), NC(=N)NH<sub>2</sub> y S;

L<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre un enlace, -CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>- y -CHR<sup>5</sup>CHR<sup>5</sup>-;

R<sup>1</sup>, independientemente en cada caso, se selecciona de entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, OH, =O, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>,

NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), CO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -NHCO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -C(=NH)NH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH y N(alquilo C<sub>1-4</sub>);

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

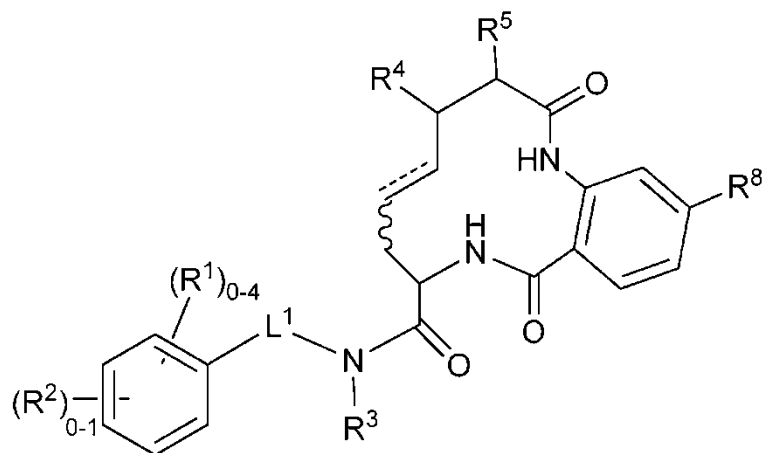
como alternativa, L<sup>1</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo;

R<sup>4</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, NHCO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(alquilo C<sub>1-4</sub>)O(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OH, -NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHC(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-4</sub>)N[heterociclo de 5 a 6 miembros], -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CONH<sub>2</sub>, -CONH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -CON(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>.

3. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la Fórmula (III):



(III)

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

--- es un enlace opcional;

L<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre un enlace, -CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>- y -CHR<sup>5</sup>CHR<sup>5</sup>-;

R<sup>1</sup>, independientemente en cada caso, se selecciona de entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, OH, =O, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> es un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N y NH;

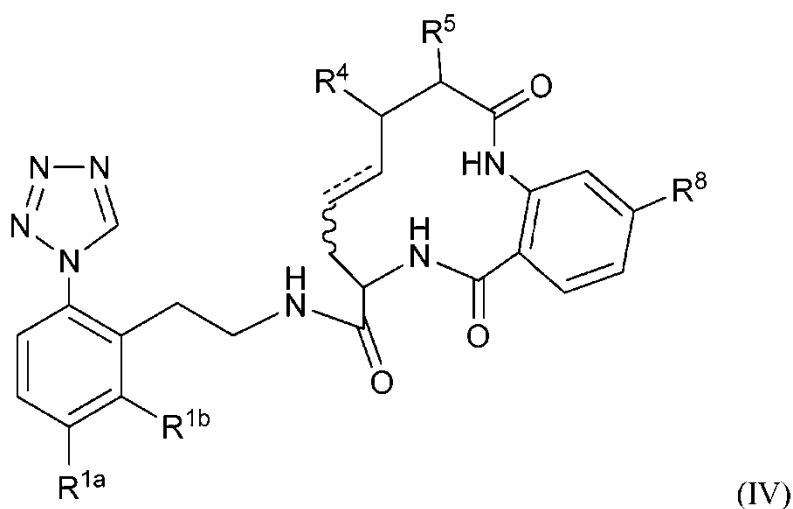
R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sup>5</sup> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, NHCO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>).

4. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la Fórmula (IV):



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

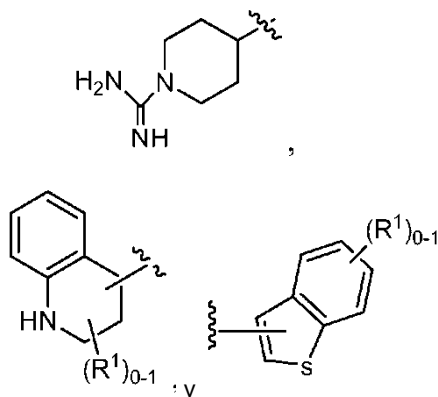
- 5 --- es un enlace opcional;  
 R<sup>1a</sup> se selecciona entre H, F y Cl;  
 R<sup>1b</sup> se selecciona entre H y F;  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> e hidroxilo;  
 R<sup>5</sup> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>; y  
 10 R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno, NHCO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, CN, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,  
 -OCHF<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>).

5. El compuesto de la reivindicación 2 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 15 --- es un enlace opcional;  
 el anillo A es un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C<sub>1-4</sub>) y NC(=NH)NH<sub>2</sub>;  
 L<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre un enlace, -CR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>- y -CHR<sup>5</sup>CHR<sup>5</sup>-;  
 20 R<sup>1</sup>, independientemente en cada caso, se selecciona de entre halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y =O;  
 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>4</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;  
 R<sup>5</sup> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>; y  
 R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre H, halógeno y NHCO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>.

6. El compuesto de la reivindicación 5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 30 L<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre un enlace, -CH- y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  
 el anillo A es un heterociclo de 5 a 10 miembros seleccionado entre



- 35 y  
 R<sup>1</sup>, independientemente en cada caso, se selecciona entre halógeno y =O.

7. El compuesto de la reivindicación 2 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

---- es un enlace opcional; el anillo A es fenilo;

5  $R^1$ , independientemente en cada caso, se selecciona de entre halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  y OH;

$L^1$  y  $R^3$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo;

$R^4$  se selecciona entre H, alquilo  $C_{1-4}$ , hidroxilo y cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;

$R^5$  se selecciona entre H y alquilo  $C_{1-4}$ ; y

10  $R^8$  se selecciona independientemente entre H, halógeno y  $NHCO_2$ alquilo  $C_{1-4}$ .

8. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

15 *N*-[8-({2-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}carbamoil)-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (±)-metilo;

*N*-[8-({2-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}carbamoil)-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de metilo;

20 *N*-[8-({2-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}carbamoil)-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de metilo;

*N*-[8-[(1-carbamimidoilpiperidin-4-il)carbamoil]-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (±)-metilo;

*N*-[8-[(1-carbamimidoilpiperidin-4-il)etil]carbamoil]-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (±)-metilo;

25 *N*-[8-[(2-(1-carbamimidoilpiperidin-4-il)etil]carbamoil)-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (±)-metilo;

*N*-[2,10-dioxo-8-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-il)carbamoil]-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (±)-metilo;

30 *N*-[8-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)etil]carbamoil]-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (±)-metilo;

*N*-[8-[3-(3-clorofenil)pirrolidina-1-carbonil]-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (±)-metilo;

*N*-[8-[3-(3-metoxifenil)piperidina-1-carbonil]-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (±)-metilo;

35 *N*-[8-({2-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}carbamoil)-4-metil-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (±)-metilo;

*N*-[8-({2-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}carbamoil)-4-metil-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de metilo;

40 *N*-[8-({2-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}carbamoil)-3-metil-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (±)-metilo;

*N*-[8-({2-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}carbamoil)-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (*E/Z*)-(±)-metilo;

45 *N*-[8-({2-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}carbamoil)-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (*Z*)-metilo;

*N*-[8-({2-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}carbamoil)-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (*E*)-metilo;

50 (*E/Z*)-(±)-*N*-[2-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil]-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazacilododecin-8-carboxamida;

(±)-*N*-[2-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil]-2,10-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidro-1,9-benzodiazacilododecin-8-carboxamida;

55 (*E/Z*)-(±)-*N*-[(1-carbamimidoilpiperidin-4-il)etil]-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazacilododecin-8-carboxamida;

(*Z*)-(±)-*N*-[(1-carbamimidoilpiperidin-4-il)-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazacilododecin-8-carboxamida;

60 (*E*)-(±)-*N*-[(1-carbamimidoilpiperidin-4-il)-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazacilododecin-8-carboxamida;

*N*-[8-({2-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}carbamoil)-4-metil-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (*Z*)-(±)-metilo;

65 *N*-[8-({2-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}carbamoil)-4-metil-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (*E*)-(±)-metilo; y

*N*-[8-({2-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]etil}carbamoil)-4-metil-2,10-dioxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazacilododecin-13-il]carbamato de (*E*)-metilo.

9. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.
- 5 11. Un compuesto o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad tromboembólica se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.
- 10 12. Un compuesto o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis.
- 15 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.