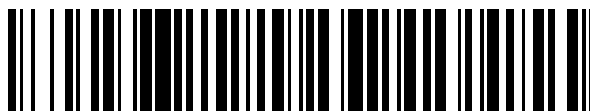


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 423**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2015 PCT/EP2015/071646**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16046158**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2015 E 15771891 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 3197896**

54 Título: **Derivados de oxopiridina sustituidos**

30 Prioridad:

24.09.2014 EP 14186079

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

12.08.2019

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)**

**Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**ROEHRIG, SUSANNE;
HILLISCH, ALEXANDER;
STRASSBURGER, JULIA;
HEITMEIER, STEFAN;
SCHMIDT, MARTINA VICTORIA;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ;
TERSTEEGEN, ADRIAN;
BUCHMÜLLER, ANJA;
GERDES, CHRISTOPH;
SCHÄFER, MARTINA;
TELLER, HENRIK;
JIMÉNEZ NÚNEZ, ELOISA;
SCHIROK, HARTMUT;
KLAR, JUERGEN y
LOBELL, MARIO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 722 423 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de oxopiridina sustituidos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

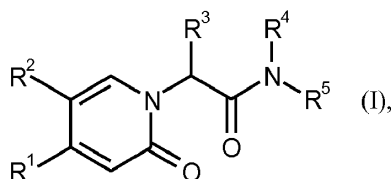
30 Además está asociada la calicreína plasmática (PK) con otras enfermedades que van acompañadas de elevadas permeabilidades vasculares o enfermedades inflamatorias crónicas, tal como es esto el caso por ejemplo en la retinopatía diabética, el edema macular y el angioedema hereditario o bien enfermedades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

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

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

- 5 El documento WO 2006/030032 describe entre otras cosas piridinonas sustituidas como moduladores alostéricos del receptor mGluR2 y el documento WO 2008/079787 describe piridin-2-onas sustituidas y su uso como activadores de glucocinasa. Los documentos WO 2013/093484, WO 2014/154794, WO 2014/160592, WO 2015/011087 y WO 2015/063093 describen piridin-2-onas sustituidas y su uso como inhibidores del factor XIa.

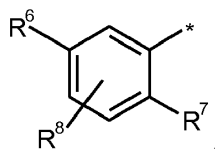
El objeto de la invención son compuestos de fórmula



10

en la que

R¹ representa un grupo de fórmula



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

- 15 R⁶ representa bromo, cloro, flúor, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, R⁷ representa bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, hidroxilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etinilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-ilo o ciclopropilo, R⁸ representa hidrógeno, cloro o flúor,

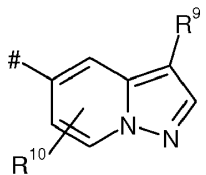
- 20 R² representa hidrógeno, bromo, cloro, flúor, ciano, alquilo C₁-C₃, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, alcoxi C₁-C₃, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, hidroxicarbonilo, metilcarbonilo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

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

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

- en el que cicloalquilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

- 30 R⁴ representa hidrógeno,
R⁵ representa un grupo de fórmula



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

- 35 R⁹ representa hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi(C₁-C₃)-carbonilo o alquil(C₁-C₃)-aminocarbonilo, en el que alquilaminocarbonilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi, R¹⁰ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

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

- 40 Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, y además los compuestos comprendidos en la fórmula (I) y que se especifican de aquí en adelante como ejemplos de realización, y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos en la medida que

los compuestos comprendidos en la fórmula (I) y que se especifican de aquí en adelante no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en diferentes formas estequiométricas, es decir, en la forma de isómeros configuracionales o además opcionalmente como isómeros conformacionales (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquéllos en el caso de atropisómeros). La presente invención, por lo tanto, abarca los enantiómeros y diastereómeros, y las respectivas mezclas de los mismos. Los constituyentes estereoisoméricamente uniformes se pueden aislar de estas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros de manera conocida; preferentemente se usan procedimientos de cromatografía para esto, en particular la cromatografía HPLC sobre una fase aquiral o quiral.

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

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

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

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

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

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

Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármaco" comprende compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, sin embargo durante su tiempo de permanencia en el organismo se convierten en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo de manera metabólica o hidrolítica).

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

“tratamiento”.

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

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

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

10 Alquilo representa un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 5 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, de manera especialmente preferente de 1 a 3 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente representa metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, 2-metil-prop-1-ilo, n-butilo, *terc*-butilo y 2,2-dimetilprop-1-ilo.

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

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

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

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

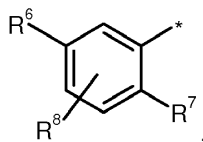
30 Oxo-heterociclilo de 4 a 6 miembros en la definición del resto R³ representa un resto monocíclico saturado con 4 a 6 átomos de anillo, en el que un átomo de anillo es un átomo de oxígeno, a modo de ejemplo y preferentemente representa oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidro-2H-piranilo.

35 En las fórmulas del grupo que puede representar R¹, el punto de extremo de la línea, junto al que se encuentra en cada caso un *, no representa un átomo de carbono o bien un grupo CH₂ sino que es parte constituyente del enlace al átomo al que está unido R¹.

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

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

40 R¹ representa un grupo de fórmula



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

R⁶ representa cloro,

R⁷ representa ciano, difluorometilo o difluorometoxi,

45 R⁸ representa hidrógeno,

R² representa cloro, ciano, metoxi o difluorometoxi,

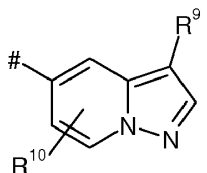
R³ representa metilo, etilo, n-propilo o n-butilo,

en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydro-2H-piranilo y 1,4-dioxanilo, en el que ciclobutilo y ciclohexilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados del grupo que está constituido por hidroxilo y metoxi,

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

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa un grupo de fórmula

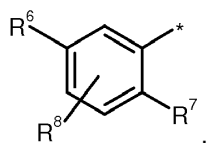


10 en la que # es el sitio de enlace al átomo de nitrógeno, R⁹ representa hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi(C₁-C₃)-carbonilo o alquil(C₁-C₃)-aminocarbonilo, en el que alquilaminocarbonilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi, R¹⁰ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

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

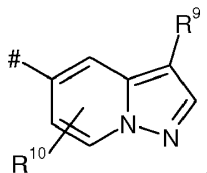
Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que

R¹ representa un grupo de fórmula



20 en la que * es el sitio de enlace al anillo de oxipiridina, R⁶ representa cloro, R⁷ representa ciano, R⁸ representa hidrógeno,

25 R² representa metoxi, R³ representa etilo, en el que etilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi, R⁴ representa hidrógeno, R⁵ representa un grupo de fórmula

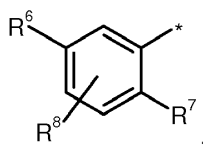


30 en la que # es el sitio de enlace al átomo de nitrógeno, R⁹ representa hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi(C₁-C₃)-carbonilo o alquil(C₁-C₃)-aminocarbonilo, en el que alquilaminocarbonilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi, R¹⁰ representa hidrógeno,

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

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

R¹ representa un grupo de fórmula



en la que * es el sitio de enlace al anillo de oxopiridina,
 R⁶ representa cloro,
 R⁷ representa ciano,
 R⁸ representa hidrógeno.

5

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que R² representa cloro, ciano, metoxi o difluorometoxi.

Se prefieren también compuestos de fórmula (I), en la que R² representa metoxi.

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

10 R³ representa metilo, etilo, n-propilo o n-butilo,
 en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por
 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydro-2H-piranilo y 1,4-dioxanilo,
 en el que ciclobutilo y ciclohexilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre
 sí seleccionados del grupo que está constituido por hidroxilo y metoxi,
 y
 15 en el que etilo, n-propilo y n-butilo pueden estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que
 está constituido por metoxi y trifluorometoxi.

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

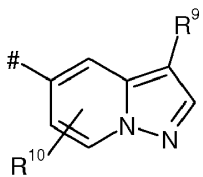
R³ representa etilo,
 en el que etilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi.

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

R³ representa metilo,
 en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por
 ciclobutilo y tetrahydro-2H-piranilo.

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

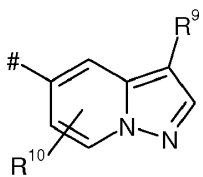
25 R⁵ representa un grupo de fórmula



en la que # es el sitio de enlace al átomo de nitrógeno,
 R⁹ representa hidroxicarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi(C₁-C₃)-carbonilo o alquil(C₁-C₃)-aminocarbonilo,
 R¹⁰ representa hidrógeno.

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

R⁵ representa un grupo de fórmula

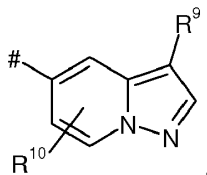


en la que # es el sitio de enlace al átomo de nitrógeno,
 R⁹ representa hidroxicarbonilo o aminocarbonilo,
 R¹⁰ representa hidrógeno.

35

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

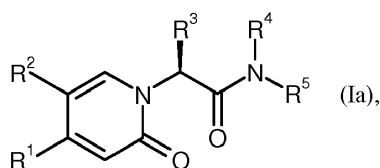
R⁵ representa un grupo de fórmula



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

- 5 R⁹ representa alquil(C₁-C₃)-aminocarbonilo, en el que alquilaminocarbonilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi.

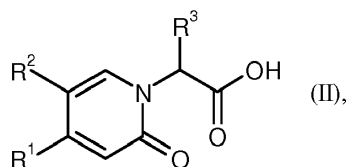
Se prefieren también compuestos que presentan la fórmula (Ia)



en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son tal como se ha definido anteriormente.

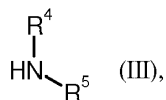
- 10 El objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), o sus sales, sus solvatos o de los solvatos de sus sales, en el que

[A] los compuestos de fórmula



en la que

- 15 R¹, R² y R³ tienen el significado indicado anteriormente,
se hacen reaccionar en la primera etapa con compuestos de fórmula



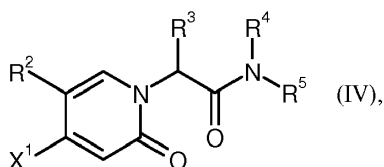
en la que

R⁴ y R⁵ tienen el significado indicado anteriormente,

- 20 en presencia de un reactivo de deshidratación y
eventualmente se hacen reaccionar en una segunda etapa mediante escisión de éster ácido o básico para dar compuestos de fórmula (I),

o

[B] los compuestos de fórmula



25

en la que

R², R³, R⁴ y R⁵ tienen el significado indicado anteriormente, y

X¹ representa cloro, bromo o yodo,

con compuestos de fórmula

5 R¹-Q (V),

en la que

R¹ tiene el significado indicado anteriormente y

Q representa -B(OH)₂, un éster de ácido borónico, preferentemente éster pinacólico de ácido borónico, o -BF₃K⁺,

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

La reacción de la primera etapa según el procedimiento [A] se lleva a cabo en general en disolventes inertes, si fuera apropiado en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura desde 0 °C hasta temperatura ambiente con presión atmosférica.

15 Como reactivos de deshidratación son adecuados según esto, por ejemplo, carbodiimidas tal como *N,N*-dietil-, *N,N*-dipropil-, *N,N*-diisopropil-, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilamino-isopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) (opcionalmente en presencia de pentafluorofenol (PFP)), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos de carbonilo tal como carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio tal como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-terc-butil-5-metil-isoxazolio, o compuestos de acilamino tal como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo o hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-
20 tri(dimetilamino)fosfonio, o hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), fluoroborato de (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilamino-metilio (TBTU) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (HATU), o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP),
25 o ciano(hidroxi-imino)acetato de etilo (oxima), o hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU), o hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metiliden]-*N*-metilmetanoaminio, o 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfina (T3P), o mezclas de estos, con bases. Preferentemente se realiza la condensación con HATU o con T3P. Las bases son, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato o hidrogenocarbonato de sodio
30 o potasio, o bases orgánicas tales como trialkilaminas, por ejemplo trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, o piridina. Preferentemente se realiza la condensación con diisopropiletilamina o piridina.

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

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

40 La reacción de la segunda etapa según el procedimiento [A] se realiza con una escisión de éster ácida en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta 60 °C con presión normal.

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

45 Los ácidos son, por ejemplo, ácido trifluororacético o ácido clorhídrico en dioxano, prefiriéndose ácido trifluororacético.

La reacción de la segunda etapa según el procedimiento [A] se realiza con una escisión de éster básica en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta el reflujo de los disolventes con presión normal.

50 Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes tal como metanol o etanol, éteres tal como dietiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, u otros disolventes tales como dimetilformamida,

dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes, o mezclas de disolventes con agua, prefiriéndose una mezcla de tetrahidrofurano y agua.

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

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

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

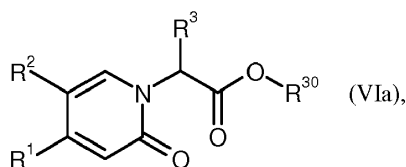
Los reactivos de adición son por ejemplo acetato de potasio, carbonato de cesio, potasio o de sodio, terc-butilato de potasio, fluoruro de cesio o fosfato de potasio, pudiéndose encontrar estos en solución acuosa, prefiriéndose reactivos de adición tal como carbonato de potasio o solución acuosa de fosfato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

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

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

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

[C] compuestos de fórmula



30

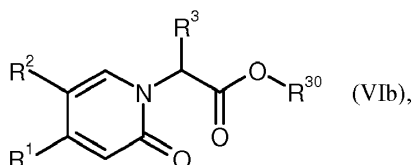
en la que

R¹, R² y R³ tienen el significado indicado anteriormente, y R³⁰ representa terc-butilo,

con un ácido,
o

35

[D] compuestos de fórmula



en la que

R¹, R² y R³ tienen el significado indicado anteriormente, y R³⁰ representa metilo o etilo,

40

con una base.

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

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

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

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

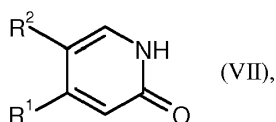
La reacción según el procedimiento [D] se realiza en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente hasta el reflujo de los disolventes con presión normal.

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

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

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

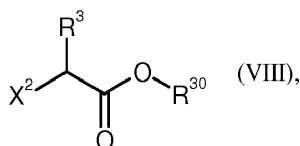
[E] compuestos de fórmula



en la que

R¹ y R² tienen el significado indicado anteriormente,

con compuestos de fórmula



en la que

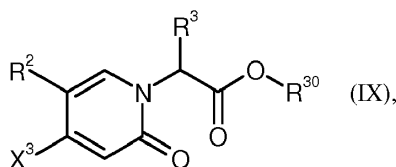
R³ tiene el significado indicado anteriormente,

R³⁰ representa metilo, etilo o terc-butilo y

X² representa cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi,

o

30 [F] compuestos de fórmula



en la que

R² y R³ tienen el significado indicado anteriormente,

R³⁰ representa metilo, etilo o terc-butilo y

X³ representa cloro, bromo o yodo,

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

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

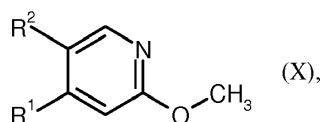
10 Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes tal como metanol o etanol, éteres tal como dietiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, u otros disolventes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

Las bases son, por ejemplo, hidróxidos alcalinos tal como hidróxido de sodio, litio o potasio, o carbonatos alcalinos tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio o potasio, o terc-butilato de potasio o sodio, hidruro de sodio o una mezcla de estas bases o una mezcla de hidruro de sodio y bromuro de litio, prefiriéndose carbonato de potasio o hidruro de sodio.

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

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

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



20 en la que

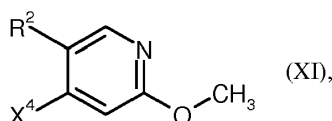
R¹ y R² tienen el significado indicado anteriormente,

con clorhidrato de piridinio o bromhidrato de piridinio.

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

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

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



30 en la que

R² tiene el significado indicado anteriormente, y

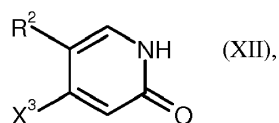
X⁴ representa cloro, bromo o yodo,

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

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

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

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



en la que

R² tiene el significado indicado anteriormente, y

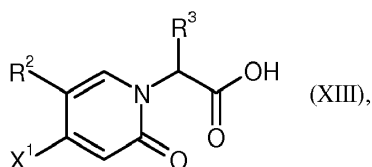
X³ representa cloro, bromo o yodo,

5 con compuestos de fórmula (VIII).

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

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

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



10

en la que

R² y R³ tienen el significado indicado anteriormente y

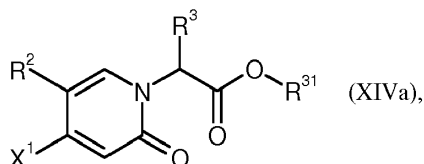
X¹ representa cloro, bromo o yodo,

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

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

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

[G] compuestos de fórmula



en la que

20 R² y R³ tienen el significado indicado anteriormente,

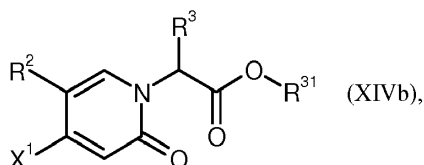
R³¹ representa terc-butilo y

X¹ representa cloro, bromo o yodo,

con un ácido,

o

25 [H] compuestos de fórmula



en la que

R² y R³ tienen el significado indicado anteriormente,

R³¹ representa metilo o etilo y

X¹ representa cloro, bromo o yodo,

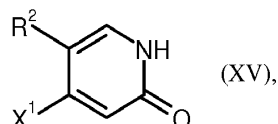
con una base.

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

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

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

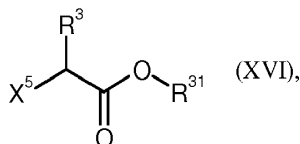
Los compuestos de fórmula (XIV) se conocen o pueden prepararse, haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que

10 R² tiene el significado indicado anteriormente y
X¹ representa cloro, bromo o yodo,

con compuestos de fórmula



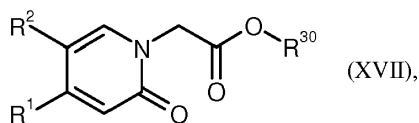
en la que

15 R³ tiene el significado indicado anteriormente,
R³¹ representa metilo, etilo o terc-butilo y
X⁵ representa cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi.

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

Los compuestos de fórmula (XV) y (XVI) se conocen o pueden sintetizarse según procedimientos conocidos a partir de los correspondientes compuestos de partida.

20 En un procedimiento alternativo pueden prepararse los compuestos de fórmula (VI) haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que

25 R¹ y R² tienen el significado indicado anteriormente, y

R³⁰ representa metilo, etilo o terc-butilo,

con compuestos de fórmula



en la que

R³ tiene el significado indicado anteriormente, y

30 X⁶ representa cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi o para-toluenosulfoniloxi.

La reacción se realiza en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de -78 °C hasta temperatura ambiente con presión normal.

Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como dietiléter, metil-terc-

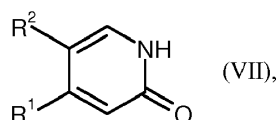
butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, u otros disolventes tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes, o mezclas de disolventes con agua, prefiriéndose tetrahidrofurano.

- 5 Las bases son, por ejemplo, terc-butilato de potasio o de sodio, hidruro de sodio, N-butil-litio o bis-(trimetilsilil)-amida de litio, prefiriéndose bis-(trimetilsilil)-amida de litio.

Los compuestos de fórmula (XVII) se conocen o pueden sintetizarse según los procedimientos descritos anteriormente, por ejemplo el procedimiento [E], a partir de los correspondientes compuestos de partida.

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

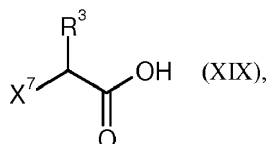
- 10 En un procedimiento alternativo pueden prepararse los compuestos de fórmula (II), haciendo reaccionar compuestos de fórmula



en la que

R¹ y R² tienen el significado indicado anteriormente,

- 15 con compuestos de fórmula



en la que

R³ tiene el significado indicado anteriormente, y

X⁷ representa cloro, bromo o yodo.

- 20 La reacción se realiza en general en disolventes inertes, eventualmente en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura de -10 °C a 90 °C con presión normal.

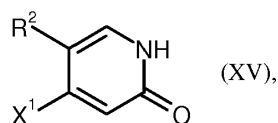
Los disolventes inertes son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como dietiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano, u otros disolventes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

- 25

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

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

En un procedimiento alternativo pueden prepararse los compuestos de fórmula (XIII), haciendo reaccionar compuestos de fórmula

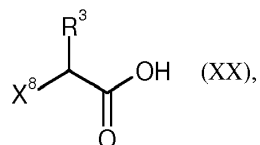


- 35 en la que

R² tiene el significado indicado anteriormente y

X¹ representa cloro, bromo o yodo,

con compuestos de fórmula



en la que

R³ tiene el significado indicado anteriormente, y

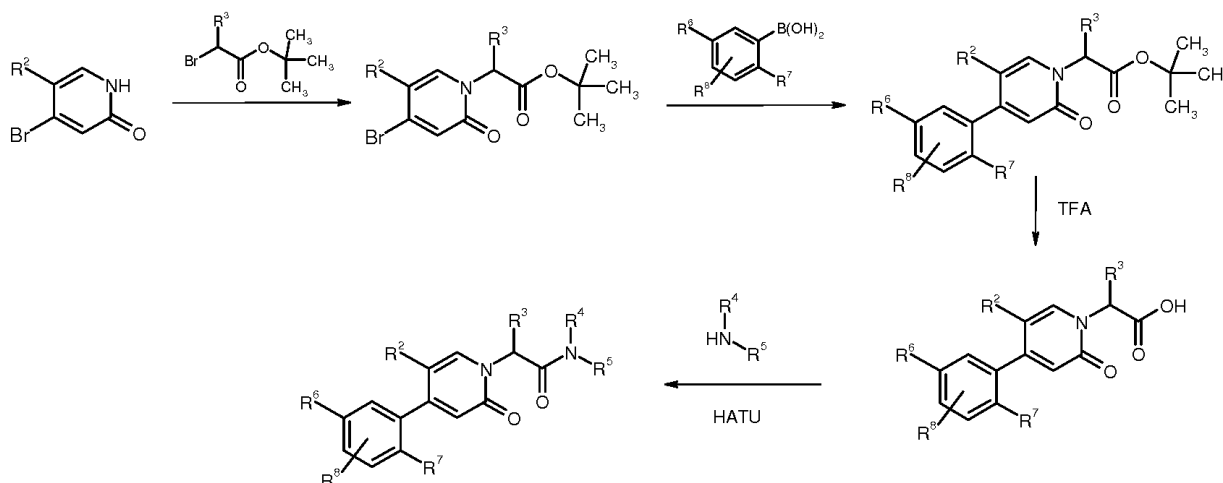
5 X⁸ representa cloro, bromo o yodo.

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

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

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

Esquema 1:



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

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

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

30 El factor XIa (FXIa) es una enzima importante en el contexto de la coagulación que puede activarse tanto mediante trombina como también factor XIIa (FXIIa) y por consiguiente está implicado en dos procesos esenciales de la coagulación: es un componente central del paso desde la iniciación hacia la amplificación y propagación de la coagulación: La trombina activa en bucles de reacoplamiento positivos además del factor V y el factor VIII también al

factor XI para dar el factor XIa, el factor IX reacciona para dar el factor IXa y a través del complejo de factor IXa/factor VIIIa así generado estimula mucho la activación del factor X y con ello a su vez la formación de trombina, lo que conduce a un fuerte crecimiento del trombo y estabiliza el trombo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en consideración en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades donde, además del componente pro-coagulante, también el componente pro-inflamatorio cumple una función esencial. La potenciación mutua de la coagulación y la inflamación se puede prevenir en particular mediante los compuestos de acuerdo con la invención y por tanto se puede reducir de forma decisiva la probabilidad de una complicación trombótica. A este respecto pueden contribuir tanto el componente inhibidor del factor XIa (a través de la inhibición de la producción de trombina) como también el componente inhibidor de PK a la acción anticoagulante y antiinflamatoria (por ejemplo por medio de bradicinina). Por tanto se puede considerar entre otras cosas el tratamiento y/o la profilaxis, en el contexto de enfermedades vasculares ateroscleróticas, inflamaciones en el contexto de enfermedades reumáticas del sistema locomotor, enfermedades inflamatorias del pulmón, tales como por ejemplo fibrosis pulmonar, enfermedades inflamatorias del riñón, tales como por ejemplo glomerulonefritis, enfermedades inflamatorias del intestino, tales como por ejemplo enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o enfermedades que pueden estar presentes en el contexto de una enfermedad diabética subyacente, tales como por ejemplo retinopatía diabética o bien nefropatía.

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

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para inhibir el desarrollo de tumores y la formación de metástasis, y además para la profilaxis y/o el tratamiento de complicaciones tromboembólicas, tales como, por ejemplo, tromboembolias venosas, en pacientes con tumor, en particular los que se someten a intervenciones quirúrgicas importantes o a quimioterapia o radioterapia.

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

En el contexto de la presente invención, el término “hipertensión pulmonar” incluye hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del hemicardio izquierdo, hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxia e hipertensión pulmonar debida a tromboembolias crónicas (CTEPH).

La “hipertensión arterial pulmonar” comprende hipertensión arterial pulmonar idiopática (IPAH), inicialmente denominada también hipertensión pulmonar primaria), hipertensión arterial pulmonar familiar (FPAH) e hipertensión arterial pulmonar asociada (APAH), la cual está asociada con colagenosis, derivación pulmonar-sistémica congénita, hipertensión portal, infecciones por VIH, la ingestión de ciertas drogas y medicamentos, con otras enfermedades (enfermedades de la glándula tiroidea, enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, teleangiectasia hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía), con enfermedades que tienen una contribución capilar/venosa significativa, tales como enfermedad pulmonar-venosa oclusiva y hemangiomas pulmonar-capilar, y además hipertensión pulmonar persistente de neonatos.

La hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del hemicardio izquierdo comprende la enfermedad de la aurícula o el ventrículo izquierdo y defectos en la válvula mitral o aorta.

La hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxia comprende enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de apnea del sueño, hipoventilación alveolar, mal de las alturas crónico y defectos inherentes.

La hipertensión pulmonar debida a tromboembolias crónicas (CTEPH) comprende la oclusión tromboembólica de las arterias pulmonares proximales, la oclusión tromboembólica de las arterias pulmonares distales y las embolias pulmonares no trombóticas (tumor, parásitos, cuerpos extraños).

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

Además, las sustancias de acuerdo con la invención se tienen en consideración también para el tratamiento de fibrosis pulmonar y hepática.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención se tienen en consideración también para el tratamiento y/o la profilaxis de la coagulación intravascular diseminada en el contexto de una enfermedad infecciosa, y/o del síndrome inflamatorio sistémico (SIRS), disfunción orgánica septicémica, insuficiencia orgánica septicémica e insuficiencia multiorgánica, síndrome disneico agudo (SDA), lesión aguda del pulmón (ALI), choque septicémico y/o insuficiencia orgánica septicémica.

En el curso de una infección, puede haber una activación generalizada del sistema de coagulación (“coagulación intravascular diseminada” o “coagulopatía de consumo”, denominada a continuación como “DIC”) con microtrombosis en varios órganos y complicaciones hemorrágicas secundarias. Además, puede haber daño endotelial con aumento de permeabilidad de los vasos y filtración de fluidos y proteínas dentro del lumen extravasal. En el transcurso posterior puede haber insuficiencia de un órgano (por ejemplo insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, déficit del sistema nervioso central e insuficiencia cardiovascular) o insuficiencia multiorgánica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- inhibidores de la ruta de señalización de angiopoyetina Tie tal como por ejemplo AMG386;
- inhibidores del receptor de tirosina cinasa Tie2;
- inhibidores de la ruta de señalización de integrina tal como por ejemplo volociximab, cilengitid y ALG1001;
- 5 • inhibidores de la ruta de señalización de PI3K-Akt-mTor tal como por ejemplo XL-147, perifosina, MK2206, sirolimus, temsirolimus y everolimus;
- corticosteroide tal como por ejemplo anecortave, betametasona, dexametasona, triamcinolona, flucinolona y flucinolonaacetona;
- inhibidores de la ruta de señalización de ALK1-Smad1/5 tal como por ejemplo ACE041;
- inhibidores de ciclooxigenasa tal como por ejemplo bromfenaco y nepafenaco;
- 10 • inhibidores del sistema de caliceína-cinina tal como por ejemplo safotibant y ecallantid;
- inhibidores de la ruta de señalización de 1-fosfato de esfingosina tal como por ejemplo sonenecizumab;
- inhibidores del receptor complemento-C5a tal como por ejemplo eculizumab;
- inhibidores del receptor 5HT1a tal como por ejemplo tandospirona;
- 15 • inhibidores de la ruta de señalización de Ras-Raf-Mek-Erk; inhibidores de la ruta de señalización de MAPK; inhibidores de la ruta de señalización de FGF; inhibidores de la proliferación de células endoteliales; principios activos que inducen a la apoptosis;
- terapia fotodinámica, que está constituida por un principio activo y la acción de la luz, siendo el principio activo por ejemplo verteporfina.

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

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

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

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

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

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

5 La administración intraocular comprende por ejemplo la administración intravítrea subretinal, subescleral, intracoroidea, subconjuntival, retrobulbar y subtenónica. Para la administración intraocular son adecuadas formas de administración que funcionan según el estado de la técnica que proporcionan el principio activo de manera rápida y/o modificada o bien controlada, que contienen el principio activo en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como por ejemplo inyecciones y concentrados para inyecciones (por ejemplo soluciones, suspensiones, sistemas vesiculares/coloidales, emulsiones, polvos para inyecciones (por ejemplo principio activo molido, mezclas, liofilizados, principio activo precipitado)), geles para inyecciones (preparaciones semisólidas, por ejemplo hidrogeles, hidrogeles *in-situ*) e implantes (preparaciones sólidas, por ejemplo implantes biodegradables y no biodegradables, bombas implantables).

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

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

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

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

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

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

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

A) Ejemplos

40 Abreviaturas:

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

	HV	alto vacío
	CL-EM	cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masa
	LDA	diisopropilamida de litio
	m	múltiple (en RMN)
5	min	minuto(s)
	EM	espectroscopía de masas
	RMN	espectroscopía de resonancia nuclear
	oxima	hidroxiiminocianoacetato de etilo
	q	cuarteto o cuadruplete (en RMN)
10	cuant.	cuantitativo
	quin	quinteto (en RMN)
	RP	fase inversa (en HPLC)
	TA	temperatura ambiente
	R _t	tiempo de retención (en HPLC)
15	s	singulete (en RMN)
	sxt	sexteto (en RMN)
	SFC	cromatografía de líquidos supercríticos (con dióxido de carbono supercrítico como fase móvil)
	t	triplete (en RMN)
20	THF	tetrahidrofurano
	TFA	ácido trifluoroacético
	T3P	2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfina
	Xantphos	4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno
25	precatalizador XPhos	[(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (1:1)], J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14073-14075
	precatalizador CATAXCium A	(2'-aminobifenil-2-il)(metanosulfonato)paladio-butil[di-(3S,5S,7S)-tricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-1-il]fosfano (1:1)

Procedimientos de HPLC, CL/EM y CG:

30 Procedimiento 1: instrumento: sistema Waters ACQUITY SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; horno: 50 °C; flujo: 0.40 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

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

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

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

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

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

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

Procedimiento 8: instrumento: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ 50 mm x 2,1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 0,3 min 90 % de A → 1,7 min 5

% de A → 3,0 min 5 % de A; horno: 50 °C; flujo: 1,20 ml/min; detección UV: 205-305 nm.

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

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

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

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

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

Compuestos de partida

Procedimiento general 1A: preparación de un ácido borónico

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

Procedimiento general 2A: acoplamiento de Suzuki

35 En un matraz calentado, lavado con argón se dispusieron 1,0 eq. de los correspondientes ácidos borónicos, 1,0 eq. del bromuro de arilo o yoduro de arilo, 3,0 eq. de carbonato de potasio y 0,1 eq. de aducto de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferrocen]-paladio(II)-monodoclorometano o tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). El matraz se evacuó a continuación tres veces y se aireó siempre de nuevo con argón. La mezcla de reacción se mezcló con dioxano (aprox. 6 ml/mmol) y se agitó durante varias horas hasta completar en gran parte la reacción a 110 °C. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de Celite, el filtrado se concentró a vacío. El residuo se mezcló con agua. Tras la adición de acetato de etilo y separación de fases se lavó la fase orgánica una vez con agua y una vez con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio o de magnesio), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó a continuación o bien por medio de cromatografía de fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o de RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Procedimiento general 3A: separación de metoxipiridina

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

50 **Procedimiento general 4A: N-alkilación de derivados de 2-piridinona con los correspondientes derivados de ácido 2-bromo- o 2-cloropropanoico**

Una suspensión de 1,0 eq. del correspondiente derivado de 2-piridinona, 2,0 eq. de di-*terc*-butilato de magnesio y 1,05 eq. de *terc*-butilato de potasio en tetrahidrofurano (5-10 ml/mmol) se agitó bajo argón durante 10-20 min a TA. La mezcla de reacción se enfrió en el baño de hielo y se mezcló con 1,5 eq. del correspondiente derivado de ácido

- 2-bromo- o 2-cloropropanoico. A continuación se agitó posteriormente la mezcla de reacción en primer lugar durante 2,5 h a TA y a continuación se agitó durante la noche a 35-90 °C y se mezcló con ácido clorhídrico acuoso (6 N). Tras la adición de acetato de etilo y separación de fases se lavó la fase orgánica una vez con agua y una vez con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio o de magnesio), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó a continuación o bien por medio de cromatografía en fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

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

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

Procedimiento general 4C: N-alkilación de derivados de 2-piridinona con los correspondientes triflatos en presencia de hidruro de sodio

- Una solución del correspondiente derivado de 2-piridinona (1 eq.) en tetrahidrofurano (0,05-0,2 M) se mezcló bajo argón a TA con hidruro de sodio (1,1-1,5 eq.) y se agitaron durante 30-90 min. A continuación se añadió el correspondiente triflato (1,0-2,0 eq.) como sustancia pura o solución en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción resultante se agitó posteriormente durante 1-5 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con solución acuosa, saturada de cloruro de amonio. Tras la separación de fases se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron con presión reducida. El producto bruto se purificó a continuación o bien por medio de cromatografía en fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Procedimiento general 5A: acoplamiento de amida con HATU/DIEA

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

Procedimiento general 5B: acoplamiento de amida con OXIMA/DIC

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

Procedimiento general 5C: acoplamiento de amida con T3P/DIEA

- Una solución del ácido carboxílico y de la correspondiente amina (1,1-1,5 eq.) en dimetilformamida (0,15-0,05 mmol) se mezcló bajo argón a 0 °C gota a gota con *N,N*-diisopropiletilamina (3 eq.) y anhídrido de ácido propilfosfónico (T3P, al 50 % en dimetilformamida, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA y a continuación se concentró a vacío. Tras la adición de agua/acetato de etilo y separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó a continuación o bien por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

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

- Una solución del correspondiente ácido carboxílico (1 eq.) y de la correspondiente amina (1,1-1,5 eq.) en piridina (aprox. 0,1 M) se calentó hasta 60 °C y se mezcló gota a gota con T3P (al 50 % en acetato de etilo, 1,5-15 eq.). Como alternativa se añadió T3P a TA y después se agitó a TA o se calentó hasta de 60 a 90 °C. Tras de 1 a 20 h se

enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de tampón (pH=5), con solución acuosa, saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó eventualmente a continuación o bien por medio de cromatografía en fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Procedimiento general 6A: saponificación de un éster *terc*-butílico o de una amina protegida con Boc por medio de TFA

Una solución de 1,0 eq. del correspondiente derivado de éster *terc*-butílico en diclorometano (aprox. 5-10 ml/mmol) se mezcló a TA con 20 eq. de TFA y se agitó a TA durante de 1 a 8 h. A continuación se concentró a vacío la mezcla de reacción, se evaporó conjuntamente el residuo varias veces con diclorometano y tolueno y se secó a vacío. El producto bruto se purificó eventualmente a continuación o bien por medio de cromatografía de fase normal (mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o de RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Procedimiento general 6B: saponificación de un éster metílico/etílico o bencílico con hidróxido de litio

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

Procedimiento general 7A: preparación de triflatos

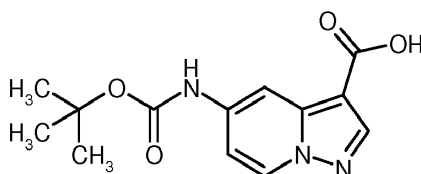
Una solución del correspondiente alcohol (1 eq.) se dispuso en diclorometano (0,1 M) y se mezcló a -20 °C sucesivamente con lutidina (1,1-1,5 eq.) o trietilamina (1,1-1,5 eq.) y con anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (1,05-1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 1 h a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

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

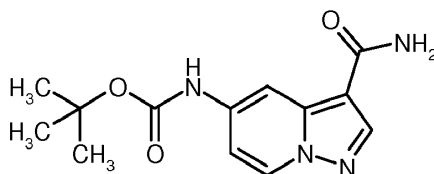
Una solución del correspondiente éster de ácido acético (1 eq.) en tetrahidrofurano (0,1-0,2 M) se mezcló bajo argón a -78 °C gota a gota con bis-(trimetilsilil)-amida de litio (1,0 M en THF, 1,1-1,3 eq.) y se agitó durante 15 min. A continuación se añadió el correspondiente triflato de alquilo (1,5-2,0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

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

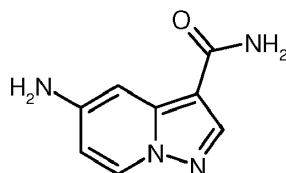
Una solución del correspondiente éster de ácido acético en THF (aprox. 10 ml/mmol) se mezcló con argón a -78 °C con 1,1 eq. de bis-(trimetilsilil)-amida de litio (1,0 M en THF) y se agitó durante 10 min a -78 °C. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con una solución del correspondiente yoduro/bromuro/cloruro en THF, se agitó durante 10 min a -78 °C y posteriormente en un baño de hielo y a continuación se extinguió con agua. Tras la adición de acetato de etilo y separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó a continuación o bien por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

Ejemplo 1.1AÁcido 5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico

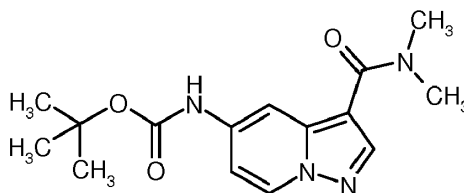
5 Según el procedimiento general 6B se saponificaron 200 mg (0,66 mmol) de 5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo [B.C. Baguley *et al.* Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2012, 20, 69-85] con en total 9 eq. de hidróxido de litio a 40-50 °C. Rendimiento: 164 mg (90 % d. t.)
CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,77$ min; EM (ESIpos): $m/z = 278$ (M+H)⁺,
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,17 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 1,51 (s, 9H).

10 Ejemplo 1.1B(3-Carbamoilpirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)carbamato de *tert*-butilo

15 Según el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 162 mg (0,58 mmol) de ácido 5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico con 50 mg (0,64 mmol, 1,1 eq.) de acetato de amonio. La mezcla bruta se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 65 mg (86 % de pureza, 65 % d. t.)
CL/EM [procedimiento 8]: $R_t = 0,89$ min; EM (ESIneg): $m/z = 275$ (M-H)⁻.

Ejemplo 1.1C5-Aminopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

20 Según el procedimiento general 6A se desprotegeron 65 mg (86 % de pureza, 0,20 mmol) de (3-carbamoilpirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il)carbamato de *tert*-butilo con TFA. Rendimiento: 58 mg (83 % de pureza, cuant.)
CL/EM [procedimiento 5]: $R_t = 1,10$ min; EM (ESIpos): $m/z = 177$ (M+H)⁺.

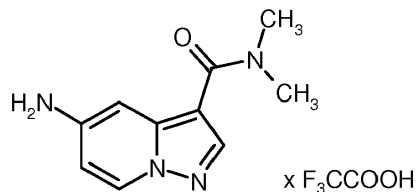
Ejemplo 1.2A25 [3-(Dimetilcarbamoil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]carbamato de *tert*-butilo

30 Según el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 400 mg (1,44 mmol) de ácido 5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico con 1,44 ml de una solución 2 N de dimetilamina en THF. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 369 mg (73 % d. t.)
CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,73$ min; EM (ESIpos): $m/z = 305$ (M+H)⁺,
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,83 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 3,09 (s

a, 6H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo 1.2B

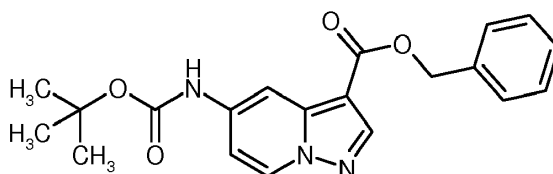
Trifluoroacetato de 5-amino-*N,N*-dimetilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



- 5 Según el procedimiento general 6A se desprotegeron 360 mg (1,18 mmol) de [3-(dimetilcarbamoyl)pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]carbamato de *tert*-butilo con ácido trifluoroacético. El producto bruto se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional. Rendimiento: 318 mg (84 % de pureza, 71 % d. t.)
 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,38$ min; EM (ESIpos): $m/z = 205$ (M+H)⁺,
 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,33 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,20 (s a, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 3,06 (s, 6H).

Ejemplo 1.3A

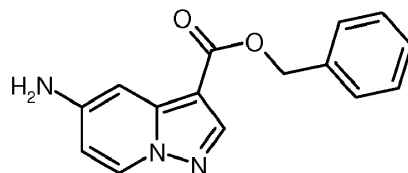
5-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de bencilo



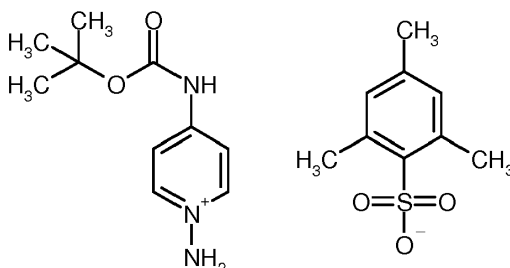
- 15 Una solución de 413 mg (87 % de pureza, 1,30 mmol) de ácido 5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico en 13 ml de dimetilformamida se mezcló con 120 mg (1,42 mmol, 1,1 eq.) de hidrogenocarbonato de sodio y se mezcló gota a gota con 0,15 ml de bromuro de bencilo y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se mezcló de nuevo con 109 mg (1,30 mmol, 1,0 eq.) de hidrogenocarbonato de sodio, se agitó durante 3 días a 60 °C de temperatura de baño de aceite y a continuación se concentró a vacío. Tras la adición de agua/acetato de etilo se extrajo el residuo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, se concentraron a vacío y se secaron. La mezcla bruta se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 242 mg (85 % de pureza, 43 % d. t.)
 20 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 1,14$ min; EM (ESIpos): $m/z = 368$ (M+H)⁺.

Ejemplo 1.3B

- 25 5-Aminopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de bencilo

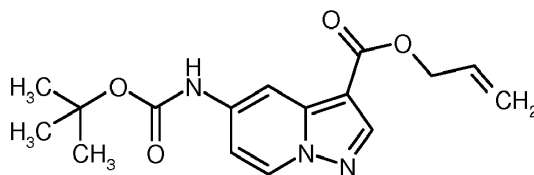


- Según el procedimiento general 6A se desprotegeron 242 mg (85 % de pureza, 0,56 mmol) de 5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de bencilo con TFA. Rendimiento: 222 mg (82 % de pureza, cuant.)
 30 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,84$ min; EM (ESIpos): $m/z = 268$ (M+H)⁺.

Ejemplo 1.4A2,4,6-Trimetilbencenosulfonato de 1-amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]piridinio

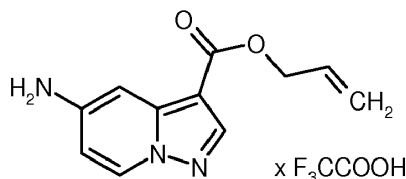
5 Se dispusieron 16,2 ml de ácido trifluoroacético con 2,1 ml de agua a -10 °C y se añadieron 9,00 g (31,5 mmol) de *N*-[(mesitilsulfonyl)oxi]etanoimidato de etilo en porciones. En el intervalo de 1,5 h se calentó hasta 5 °C. Entonces se añadieron 50 ml de agua helada y 50 ml de diclorometano. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre carbonato de potasio y se filtró. La solución obtenida se añadió a una solución enfriada hasta 5 °C de 4,08 g (21,0 mmol) de piridin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo en 50 ml de diclorometano. Se dejó llegar hasta TA y se dejó agitar durante la noche. Entonces se añadieron 200 ml de dietiléter. Se separó por filtración con succión el residuo y se lavó posteriormente con dietiléter. El sólido se secó a vacío. Rendimiento 5,36 g (62 % d. t.)

10 CL/EM [procedimiento 5]: $R_t = 1,47$ min; MS (ESIneg): $m/z = 199$ (M = anión mesitilsulfonato) y $R_t = 1,50$ min; EM (ESIpos): $m/z = 210$ (M = catión aminopiridinio)*, RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,93 (s, 1H), 8,54 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,75 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 1.4B5-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de alilo

20 Se dispusieron 400 mg (0,98 mmol) de 2,4,6-trimetilbenceno-sulfonato de 1-amino-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]piridinio y 202 mg (1,47 mmol) de carbonato de potasio en 2,5 ml de dimetilformamida a TA. Se añadieron lentamente 155 mg (1,12 mmol) de propionato de alilo [Eur. J. Org. Chem. 2008, 18, 3164-3170] y se dejó agitar durante la noche a TA. Entonces se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Se separó el disolvente a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). El producto se mezcló mediante agitación con pentano y poco diclorometano y se separó por filtración con succión. Rendimiento 120 mg (39 % d. t.)

25 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 1,04$ min; EM (ESIpos): $m/z = 318$ (M+H)⁺, RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,02 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,05 (ddt, 1H), 5,45-5,38 (m, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,76 (d, 2H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 1.4CTrifluoroacetato de 5-aminopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de alilo

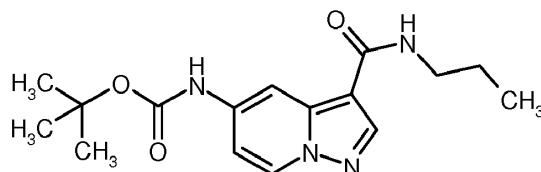
35 Se dispusieron 120 mg (0,38 mmol) de 5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de alilo en 4,0 ml de diclorometano y se añadieron gota a gota 0,58 ml de ácido trifluoroacético. Se dejó agitar durante 2 h a TA, se concentró entonces a vacío y se añadió dos veces tolueno y se concentró de nuevo. El producto bruto se hizo reaccionar posteriormente de manera directa. Rendimiento 108 mg (86 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 5]: $R_t = 1,88$ min; EM (ESIpos): $m/z = 218$ (M+H)⁺,

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,40 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,26 (s a, 3H), 6,03 (ddt, 1H), 5,41-5,33 (m, 1H), 5,26-5,21 (m, 1H), 4,72 (d, 2H).

Ejemplo 1.5A

[3-(Propilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]carbamato de *terc*-butilo

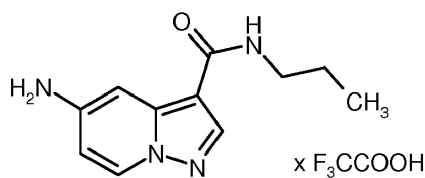


5 Según el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 200 mg (0,72 mmol) de ácido 5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato con 85,3 mg (1,44 mmol) de 1-propilamina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo y de ciclohexano-2-propanol). Rendimiento: 230 mg (78 % d. t.)

10 CL/EM [procedimiento 1]: R_t = 0,84 min; EM (ESIpos): m/z = 319 (M+H)⁺,
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9,82 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 6,99 (dd, 1H), 3,19 (q, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,58-1,46 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 1.5B

Trifluoroacetato de 5-amino-N-propilpirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

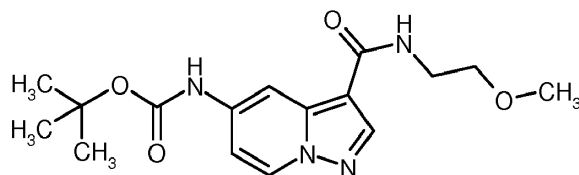


15 Según el procedimiento general 6A se desprotegeron 200 mg (0,72 mmol) de [3-(propilcarbamoil)pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]carbamato de *terc*-butilo con ácido trifluoroacético. El producto bruto se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional. Rendimiento: 251 mg (cuant.)

20 CL/EM [procedimiento 5]: R_t = 1,50 min; EM (ESIpos): m/z = 219 (M+H)⁺,
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,29 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,10 (d, 3H), 6,41 (dd, 1H), 3,20-3,12 (m, 2H), 1,50 (sxt, 2H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 1.6A

{3-[(2-Metoxietil)carbamoil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il}carbamato de *terc*-butilo

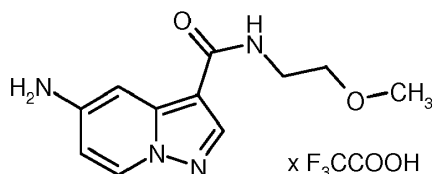


25 Según el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 200 mg (0,72 mmol) de ácido 5-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico con 108 mg (1,44 mmol) de 2-metoxietilamina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 246 mg (100 % d. t.)

30 CL/EM [procedimiento 1]: R_t = 0,78 min; EM (ESIpos): m/z = 335 (M+H)⁺,
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9,83 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (t, 1H), 6,99 (dd, 1H), 3,47-3,36 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 1.6B

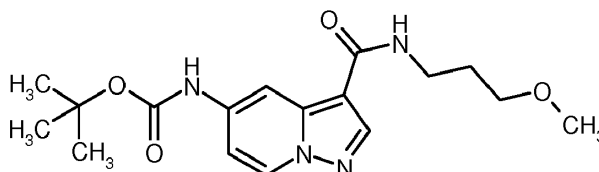
Trifluoroacetato de 5-amino-*N*-(2-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



- 5 Según el procedimiento general 6A se desprotegieron 246 mg (0,74 mmol) de {3-[(2-metoxietil)carbamoil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]carbamato de *tert*-butilo con ácido trifluoroacético. El producto bruto se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional. Rendimiento: 240 mg (93 % d. t.)
 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,38$ min; EM (ESIpos): $m/z = 235$ (M+H)⁺,
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,30 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,81 (s a., 1H), 7,11 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 3,46-3,32 (m, 4H), 3,27 (s, 3H).

10 Ejemplo 1.7A

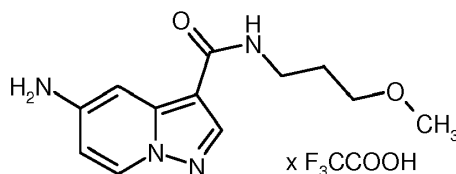
{3-[(3-Metoxipropil)carbamoil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]carbamato de *tert*-butilo



- 15 Según el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 200 mg (0,72 mmol) de ácido 5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico con 129 mg (1,44 mmol) de 3-metoxipropilamina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 240 mg (96 % d. t.)
 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,78$ min; EM (ESIpos): $m/z = 349$ (M+H)⁺,
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,82 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02 (t, 1H), 6,99 (dd, 1H), 3,38 (t, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,75 (quin, 2H), 1,51 (s, 9H).

20 Ejemplo 1.7B

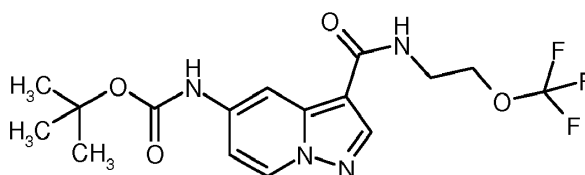
Trifluoroacetato de 5-amino-*N*-(3-metoxipropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida



- 25 Según el procedimiento general 6A se desprotegieron 235 mg (0,68 mmol) de {3-[(3-metoxipropil)carbamoil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]carbamato de *tert*-butilo con ácido trifluoroacético. El producto bruto se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional. Rendimiento: 201 mg (91 % de pureza, 75 % d. t.)
 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,47$ min; EM (ESIpos): $m/z = 249$ (M+H)⁺,
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,29 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 3,37 (t, 2H), 3,27-3,21 (m, 5H), 1,72 (quin, 2H).

Ejemplo 1.8A

- 30 (3-[(2-(Trifluorometoxi)etil)carbamoil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il]carbamato de *tert*-butilo



Según el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 200 mg (0,72 mmol) de ácido 5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico con 239 mg (1,44 mmol) de clorhidrato de 2-

trifluorometoxietilamina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 237 mg (85 % d. t.)

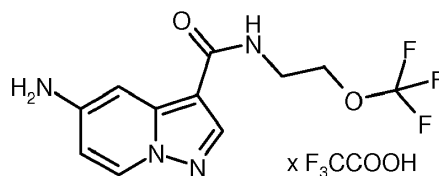
CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,94$ min; EM (ESIpos): $m/z = 389$ (M+H)⁺,

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9,86 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,01 (dd, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,55 (q, 2H), 1,51 (s, 9H).

5

Ejemplo 1.8B

Trifluoroacetato de 5-amino-N-[2-(trifluorometoxi)etil]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Según el procedimiento general 6A se desprotegeron 235 mg (0,61 mmol) de (3-[[2-(trifluorometoxi)etil]carbamoil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il]carbamato de *tert*-butilo con ácido trifluoroacético. El producto bruto se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional. Rendimiento: 226 mg (93 % d. t.)

10

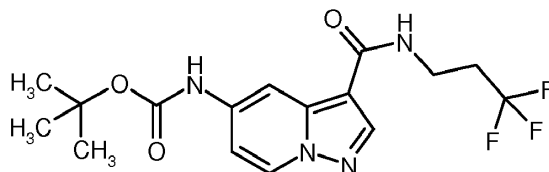
CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,58$ min; EM (ESIpos): $m/z = 289$ (M+H)⁺,

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,31 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,51 (dd, 2H).

15

Ejemplo 1.9A

{3-[(3,3,3-Trifluoropropil)carbamoil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il}carbamato de *tert*-butilo



Según el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 200 mg (0,72 mmol) de ácido 5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico con 163 mg (1,44 mmol) de 3,3,3-trifluoropropilamina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 211 mg (77 % de pureza, 61 % d. t.)

20

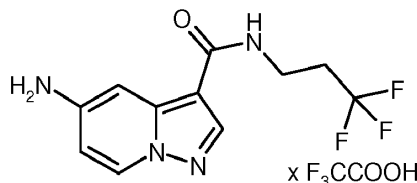
CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,91$ min; EM (ESIpos): $m/z = 373$ (M+H)⁺,

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9,85 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 7,00 (dd, 1H), 3,47 (q, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H debajo de DMSO), 1,51 (s, 9H).

25

Ejemplo 1.9B

Trifluoroacetato de 5-amino-N-(3,3,3-trifluoropropil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



Según el procedimiento general 6A se desprotegeron 210 mg (77 % de pureza, 0,43 mmol) de {3-[(3,3,3-trifluoropropil)carbamoil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il}carbamato de *tert*-butilo con ácido trifluoroacético. El producto bruto se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional. Rendimiento: 234 mg (cuant.)

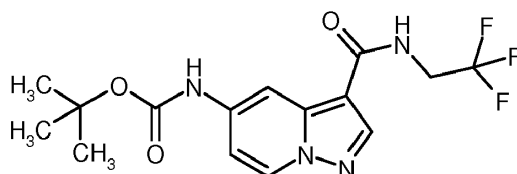
30

CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,58$ min; EM (ESIpos): $m/z = 273$ (M+H)⁺,

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,31 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 3,44 (q, 2H), 2,57-2,44 (qt, 2H debajo de DMSO).

Ejemplo 1.10A

{3-[(2,2,2-Trifluoroetil)carbamoil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il}carbamato de *tert*-butilo

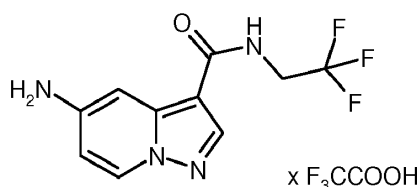


5 Según el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 200 mg (0,72 mmol) de ácido 5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico con 195 mg (1,44 mmol) de clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetilamina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo y de ciclohexano-2-propanol). Rendimiento: 244 mg (81 % de pureza, 76 % d. t.)

10 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,89$ min; EM (ESIpos): $m/z = 359$ (M+H)⁺, RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,90 (s, 1H), 8,65-8,60 (m, 2H), 8,52-8,49 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 4,12-4,00 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 1.10B

Trifluoroacetato de 5-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

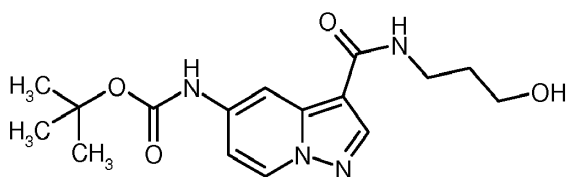


15 Según el procedimiento general 6A se desprotegeron 240 mg (81 % de pureza, 0,54 mmol) de {3-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}carbamato de *tert*-butilo con ácido trifluoroacético. El producto bruto se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional. Rendimiento: 210 mg (cuant.)

CL/EM [procedimiento 5]: $R_t = 1,58$ min; EM (ESIpos): $m/z = 259$ (M+H)⁺, RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,37-8,29 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 4,03 (qd, 2H).

Ejemplo 1.11A

{3-[(3-Hidroxipropil)carbamoil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il}carbamato de *tert*-butilo

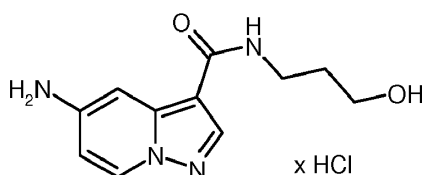


25 Según el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 200 mg (0,72 mmol) de ácido 5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico con 108 mg (1,44 mmol) de 3-amino-1-propanol. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo y de ciclohexano-2-propanol). Rendimiento: 123 mg (51 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,67$ min; EM (ESIpos): $m/z = 335$ (M+H)⁺, RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,82 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 6,99 (dd, 1H), 4,47 (t, 1H), 3,47 (q, 2H), 3,29 (q, 2H), 1,66 (quin, 2H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 1.11B

Clorhidrato de 5-amino-*N*-(3-hidroxipropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida

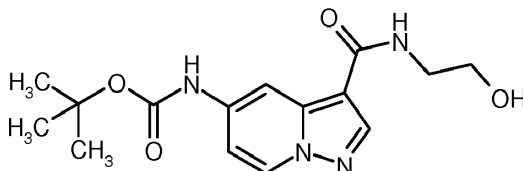


Se dispusieron 120 mg (0,36 mmol) {3-[(3-hidroxiopropil)carbamoil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il}carbamato de *tert*-butilo en una mezcla de 1,0 ml de dioxano y 0,5 ml de agua. Se añadieron 1,8 ml de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N) y se calentaron durante 2 h hasta 40 °C. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se hizo reaccionar el producto bruto sin purificación adicional. Rendimiento: 94 mg (97 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 5]: $R_t = 1,22$ min; EM (ESIpos): $m/z = 235$ (M+H)⁺, RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,36-8,29 (m, 1H), 8,25 (s a., 1H), 7,80 (s a., 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 6,50-6,41 (m, 1H), 3,45 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 1,64 (quin, 2H).

Ejemplo 1.12A

{3-[(2-Hidroxietyl)carbamoil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il}carbamato de *tert*-butilo

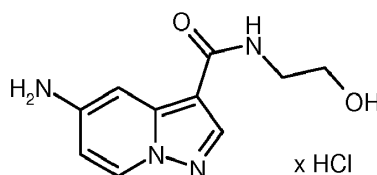


10 Según el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 200 mg (0,72 mmol) de ácido 5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico con 88 mg (1,44 mmol) de 2-aminoetanol. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo y de ciclohexano-2-propanol). Rendimiento: 144 mg (62 % d. t.)

15 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,65$ min; EM (ESIpos): $m/z = 321$ (M+H)⁺, RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9,83 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,00 (dd, 1H), 4,72 (t, 1H), 3,50 (q, 2H), 3,31 (q, 2H), 1,51 (s, 9H).

Ejemplo 1.12B

Clorhidrato de 5-amino-*N*-(2-hidroxietyl)pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

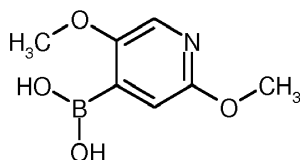


20 Se dispusieron 140 mg (0,44 mmol) de {3-[(2-hidroxietyl)carbamoil]pirazolo[1,5-a]piridin-5-il}carbamato de *tert*-butilo en una mezcla de 1,0 ml de dioxano y 0,5 ml de agua. Se añadieron 3,3 ml de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N) y se calentaron durante 2 h hasta 40 °C. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se hizo reaccionar el producto bruto sin purificación adicional. Rendimiento: 110 mg (98 % d. t.)

25 CL/EM [procedimiento 5]: $R_t = 1,13$ min; EM (ESIpos): $m/z = 221$ (M+H)⁺, RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,32 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (s a., 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,45 (dd, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,28 (t, 2H).

Ejemplo 2.1A

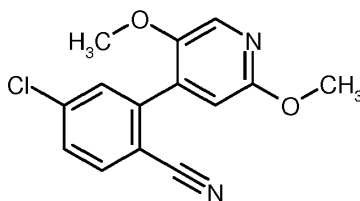
Ácido 2,5-dimetoxipiridin-4-ilborónico



30 Según el procedimiento general 1A se hicieron reaccionar 11,53 g (82,9 mmol) de 2,5-dimetoxipiridina. Tras acidificar la fase acuosa precipitó el producto deseado como precipitado. Rendimiento: 9,53 g (61 % d. t.)
CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,47$ min; EM (ESIpos): $m/z = 184$ (M+H)⁺.

Ejemplo 2.1B

4-Cloro-2-(2,5-dimetoxipiridin-4-il)benzonitrilo

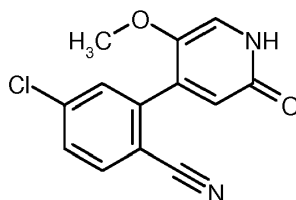


5 Según el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 7,87 g (95 % de pureza, 40,86 mmol) de ácido 2,5-dimetoxipiridin-4-ilborónico con 8,85 g (40,86 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzonitrilo en presencia de monoadducto de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano. Rendimiento: 6,23 g (92 % de pureza, 51 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 1,08$ min; EM (ESIpos): $m/z = 275$ (M+H)⁺.

Ejemplo 2.1C

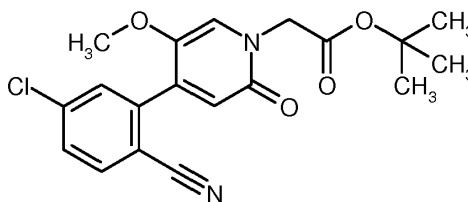
10 4-Cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo



Según el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 7,23 g (92 % de pureza, 24,21 mmol) de 4-cloro-2-(2,5-dimetoxipiridin-4-il)benzonitrilo con clorhidrato de piridinio. Rendimiento: 6,66 g (91 % de pureza, 96 % d. t.)

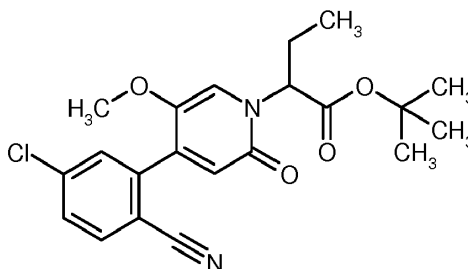
CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,76$ min; EM (ESIpos): $m/z = 261$ (M+H)⁺,

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11,45 (s a, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,29 (s a, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,64 (s, 3H).

Ejemplo 2.1D[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acetato de *terc*-butilo

20 Según el procedimiento general 4B se hicieron reaccionar 516 mg (91 % de pureza, 1,8 mmol) de 4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo con 1,2 eq. de bromoacetato de *terc*-butilo a 100 °C. Rendimiento: 464 mg (68 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 1,00$ min; EM (ESIpos): $m/z = 375$ (M+H)⁺.

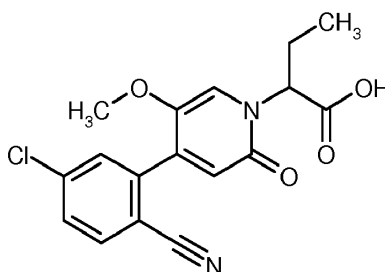
Ejemplo 2.1E25 2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoato de *terc*-butilo (racemato)

Una solución de 5,0 g (13,3 mmol) de [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acetato de *terc*-butilo en 100 ml de tetrahidrofurano se mezcló bajo argón a -78 °C gota a gota con 14,0 ml (1,0 M en THF, 14,0 mmol, 1,05 eq.) de bis-(trimetilsilil)-amida de litio y se agitó durante 15 min a -78 °C. A continuación se añadieron gota a gota 2,6 g (14,7 mmol, 1,1 eq.) de trifluorometanosulfonato de etilo como sustancia pura. Se separó el baño frío y se agitó posteriormente la mezcla de reacción durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se mezcló con solución acuosa, saturada de cloruro de amonio. Tras la separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con metil-*terc*-butiléter. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó a continuación por medio de cromatografía ultrarrápida (340 g gel de sílice, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo 8:1, 4:1). Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en el calor en metil-*terc*-butiléter, la solución se dejó abierta, recristalizándose casi completamente la mezcla tras 10 min. El cristalizado se filtró y se lavó dos veces con metil-*terc*-butiléter. Los filtrados combinados se concentraron a vacío y el residuo se cristalizó otra vez tal como se ha descrito. Los dos cristalizados se combinaron y se secaron a vacío. Rendimiento: 4,2 g (78 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 1,05$ min; EM (ESIpos): $m/z = 403$ (M+H)⁺,
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,03 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 2.1F

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



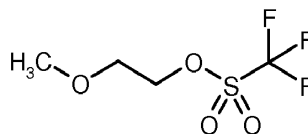
Según el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 159 mg (82 % de pureza, 0,5 mmol) de 4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo con 1,5 eq. de ácido 2-bromobutanoico (racemato) a 50 °C. Rendimiento: 55 mg (32 % d. t.)
 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,85$ min; EM (ESIpos): $m/z = 347$ (M+H)⁺.

Síntesis alternativa:

Una solución de 4,1 g (10,2 mmol) de 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoato de *terc*-butilo (racemato) en 40 ml de diclorometano se mezcló bajo argón a TA con 7,8 ml (101,8 mmol, 10 eq.) de ácido trifluoroacético, se agitó durante 1 h a TA, se mezcló con otros 7,8 ml (101,8 mmol, 10 eq.) de ácido trifluoroacético, se agitó durante 1 h a TA, se mezcló con otros 7,8 ml (101,8 mmol, 10 eq.) de ácido trifluoroacético y se agitó durante 1 h a TA. Tras completar la reacción se concentró la mezcla de reacción a vacío, se coevaporó el residuo en cada caso tres veces con diclorometano y una vez con tolueno y se secó a vacío. El residuo se suspendió en 100 ml de acetato de etilo y se diluyó varias veces con una solución acuosa muy diluida de hidrogenocarbonato de sodio (no debiendo sobrepasar el valor de pH del agua de lavado pH 3-4, dado que el producto de lo contrario es muy soluble en agua). La fase orgánica se secó a continuación (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se mezcló mediante agitación en metil-*terc*-butiléter, se filtró, se lavó dos veces con metil-*terc*-butiléter y se secó a vacío. Rendimiento: 2,9 g (83 % d. t.)
 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,81$ min; EM (ESIpos): $m/z = 347$ (M+H)⁺,
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,97 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,09 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,21-2,09 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

Ejemplo 3.1A

2-Metoxietil-trifluorometanosulfonato

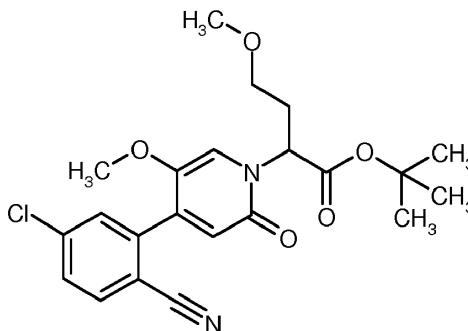


Se dispusieron 16,3 g (57,8 mmol) de anhídrido trifluorometanosulfónico en 20 ml de diclorometano a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de 4,00 g (52,6 mmol) de 2-metoxietanol y 5,85 g (57,8 mmol) de trietilamina en 20 ml de diclorometano lentamente de modo que la temperatura interna no superara -50 °C. Se dejó agitar posteriormente durante 15 min a -78 °C y se calentó entonces hasta TA. Se diluyó con 100 ml de metil-*terc*-butiléter

y se lavó tres veces con en cada caso 50 ml de una mezcla 3:1 de solución acuosa, saturada de cloruro de sodio y ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío a TA. Se obtuvieron 13 g del producto bruto que se hizo reaccionar posteriormente de manera directa.

Ejemplo 3.1B

- 5 2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoato de *tert*-butilo (racemato)

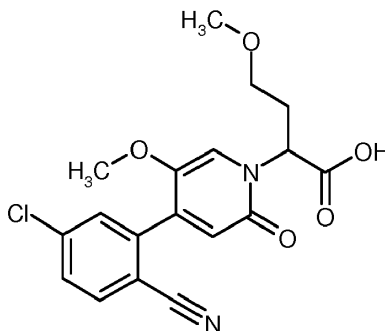


10 Se dispusieron 8,09 g (21,6 mmol) de [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acetato de *tert*-butilo en 180 ml de THF y se enfriaron hasta -78 °C. Se añadieron gota a gota 23,7 ml de bis-(trimetilsilil)-amida de litio (1 M en THF) y se dejó agitar posteriormente durante 15 min. Entonces se añadieron gota a gota 8,99 g (43,2 mmol) de 2-metoxietil-trifluorometanosulfonato y se dejó agitar durante 15 min a -78 °C y durante otros 45 min a TA. Se añadió entonces solución acuosa, saturada de cloruro de amonio y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, gradiente de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 7,87 g (95 % de pureza, 80 % d. t.)

15 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 1,02$ min; EM (ESIpos): $m/z = 433$ (M+H)⁺, RMN-1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8,01-7,96 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,11 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 3.1C

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



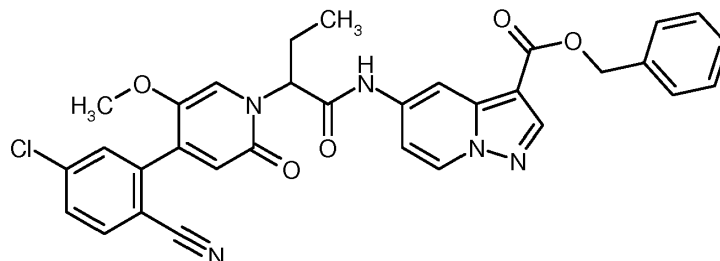
20 Se dispusieron 7,87 g (95 % de pureza, 17,3 mmol) de 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoato de *tert*-butilo (racemato) en 175 ml de diclorometano. Se añadieron 42 ml (545 mmol) de ácido trifluoroacético y se dejó agitar durante 3 h a TA. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se suspendió el residuo varias veces en diclorometano y se concentró de nuevo. Entonces se añadió dos veces tolueno y se concentró de nuevo. El residuo se agitó con acetonitrilo y se separó por filtración con succión. Rendimiento 5,81 g (95 % de pureza, 84 % d. t.)

25 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,78$ min; EM (ESIpos): $m/z = 377$ (M+H)⁺, RMN-1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 13,40-12,67 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,14 (t, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,13 (dt, 1H), 2,40-2,31 (m, 2H).

30

Ejemplo 4.1A

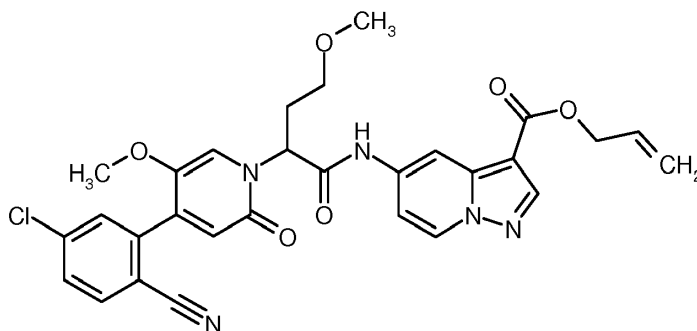
5-({2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil}amino)-pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de bencilo (racemato)



- 5 Según el procedimiento general 5C se hicieron reaccionar 107 mg (0,30 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato) con 108 mg (82 % de pureza, 0,33 mmol, 1,1 eq.) de 5-aminopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de bencilo. Tras el procesamiento acuoso se purificó el producto bruto por medio de RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 85 mg (48 % d. t.)
CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 1,14$ min; EM (ESIpos): $m/z = 596$ (M+H)⁺.

10 Ejemplo 5.1A

5-({2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}-amino)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de alilo (racemato)



- 15 Según el procedimiento general 5D se dispusieron 103 mg (0,27 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 108 mg (0,33 mmol, 1,2 eq.) de trifluoroacetato de 5-aminopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de alilo en piridina a 60 °C y mediante adición de T3P se hicieron reaccionar entre sí. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (Chromatorex 125 mm x 30 mm, 10 μ m, eluyente: gradiente de agua/acetonitrilo: 10 %-90 % de acetonitrilo). Rendimiento: 68 mg (43 % d. t.)
CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 1,00$ min; EM (ESIpos): $m/z = 576$ (M+H)⁺,
20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,98 (s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,04 (ddt, 1H), 5,75 (dd, 1H), 5,41 (dq, 1H), 5,25 (dq, 1H), 4,78 (dt, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,47-2,41 (m, 2H).

Ejemplos de realización**Procedimiento general 1: acoplamiento de amida con HATU/DIEA**

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

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

- 35 Una solución del correspondiente éster (1,0 eq.) en una mezcla de tetrahidrofurano/agua (3:1, aprox. 7-15 ml/mmol) se mezcló a TA con hidróxido de litio (2-4 eq.) y se agitó a TA. A continuación se ajustó la mezcla de reacción con solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N) hasta pH 1. Tras la adición de agua/acetato de etilo se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio o de

magnesio), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó a continuación o bien por medio de cromatografía en fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

5 Procedimiento general 3: saponificación de un éster *terc*-butílico o de una amina protegida con Boc por medio de TFA

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

15 Procedimiento general 4: acoplamiento de amida con OXIMA/DIC

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

20 Procedimiento general 5: acoplamiento de amida con T3P/DIEA

Una solución del ácido carboxílico y de la correspondiente amina (1,1-1,5 eq.) en dimetilformamida (0,15-0,05 mmol) se mezcló bajo argón a 0 °C gota a gota con *N,N*-diisopropiletilamina (3 eq.) y anhídrido de ácido propilfosfónico (T3P, al 50 % en dimetilformamida, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA y a continuación se concentró a vacío. Tras la adición de agua/acetato de etilo y separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas, combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó a continuación o bien por medio de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o HPLC preparativa (Reposil C18, gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

25 Procedimiento general 6: acoplamiento de amida con T3P/piridina

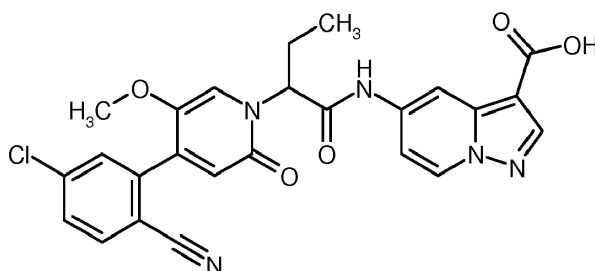
Una solución del correspondiente ácido carboxílico (1 eq.) y de la correspondiente amina (1,1-1,5 eq.) en piridina (aprox. 0,1 M) se calentó hasta 60 °C y se mezcló gota a gota con T3P (al 50 % en acetato de etilo, 15 eq.). Como alternativa se añadió T3P a TA y entonces se agitó a TA o se calentó hasta de 60 a 90 °C. Tras 1-20 h se enfrió la mezcla de reacción hasta TA y se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de tampón (pH=5), con solución acuosa, saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con solución acuosa, saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó eventualmente a continuación o bien por medio de cromatografía en fase normal (eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

30 Procedimiento general 7: acoplamiento de amida con HATU/DIEA (procedimiento 1, variante)

Una solución del correspondiente ácido carboxílico (1,0 eq.) en dimetilformamida (aprox. 7-15 ml/mmol) se mezcló bajo argón a TA con la correspondiente sal de la amina (1,15 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) (3,3 eq.) y HATU (1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA y después se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una fase de amino (cartucho Biotage SNAP KP-NH 11 g, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo, después mezclas de diclorometano-metanol).

35 Ejemplo 1

Ácido 5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil}amino)pirazolo-[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato (racemato)

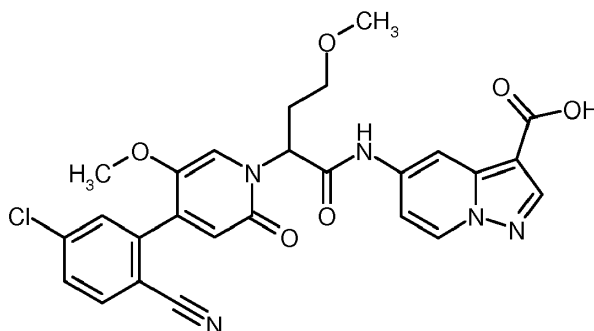


Una solución de 85 mg (0,14 mmol) de 5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil}amino)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de bencilo (racemato) en 3 ml de tetrahidrofurano se hidrogenó en presencia de 9 mg de paladio (al 10 % sobre carbón activo) durante 16 h a TA y presión normal. A continuación se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó el residuo con tetrahidrofurano. Los filtrados combinados se concentraron a vacío. El residuo se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 25 mg (35 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,89$ min; EM (ESIpos): $m/z = 506$ (M+H)⁺,
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,31 (s a, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,61 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,30-2,15 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

Ejemplo 2

Ácido 5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}-amino)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxílico (racemato)

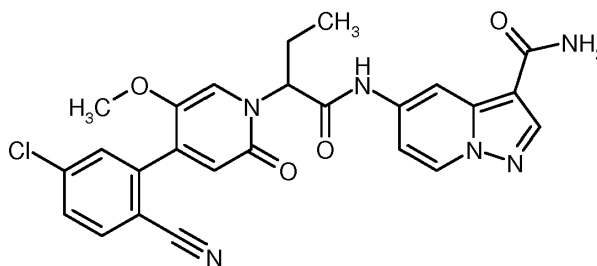


Se dispusieron 65 mg (0,11 mmol) de 5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}amino)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxilato de alilo en 0,5 ml de acetonitrilo y se añadieron 6,5 mg (6 μ mol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 21 μ l (0,24 mmol) de morfolina. Se dejó agitar la mezcla de reacción durante 3 h a TA, se mezcló entonces con poco ácido clorhídrico acuoso (4 N) y se separó por filtración con succión. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice-50, diclorometano/metanol 10:1). Rendimiento 22 mg (36 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,80$ min; EM (ESIpos): $m/z = 536$ (M+H)⁺,
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 12,26 (s a, 1H), 10,91 (s a, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,74 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,48-2,39 (m, 2H).

Ejemplo 3

5-({2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil}amino)pirazolo-[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida (racemato)

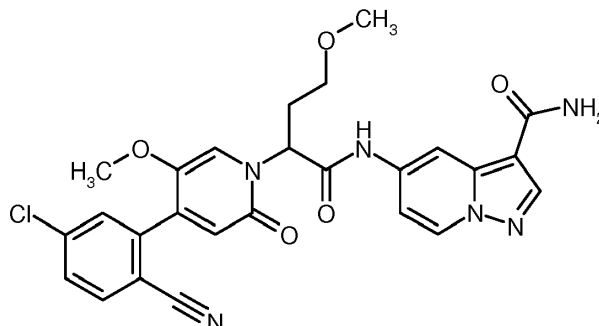


Según el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 72 mg (0,20 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato) con 47 mg (83 % de pureza, 0,22 mmol, 1,1 eq.) de 5-aminopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida. El producto bruto se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (Reprosil C18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 34 mg (34 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,85$ min; EM (ESIpos): $m/z = 505$ (M+H)⁺,
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,91 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,59 (s a, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,98 (s a, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,62 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,30-2,11 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

Ejemplo 4

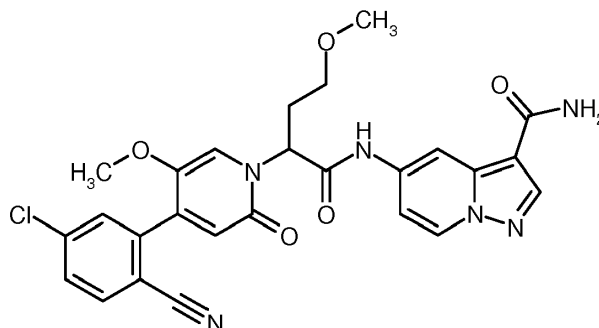
5-({2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}-amino)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida (racemato)



- 5 Según el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 110 mg (0,28 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) con 95 mg (93 % de pureza como trifluoroacetato, 0,30 mmol, 1,1 eq.) de 5-aminopirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (Chromatorex 125 mm x 30 mm, 10 μ m, eluyente: agua/acetonitrilo, gradiente del 10-90 % de acetonitrilo). Rendimiento: 44 mg (30 % d. t.)
- 10 CL/EM [procedimiento 1]: R_t = 0,79 min; EM (ESIpos): m/z = 535 (M+H)⁺, RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,85 (s, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,59 (s a, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,98 (s a, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,73 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 2H).

Ejemplo 5

- 15 5-({2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}-amino)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida (enantiómero 1)



- 20 La separación de enantiómeros de 110 mg del racemato del ejemplo 4 dio como resultado 53 mg del compuesto del título del ejemplo 5 (enantiómero 1, al 86 % de pureza química) además de 54 mg de enantiómero 2 (al 88 % de pureza química).

HPLC quiral: enantiómero 1: R_t = 5,34 min; >99 % de ee [comparación: enantiómero 2: R_t = 4,85 min; >99 % de ee]
 Procedimiento de separación (SFC): columna: Daicel IF 5 μ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 70 % de dióxido de carbono, 30 % de metanol; temperatura: 22 °C; flujo: 80 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 25 Analítica (SFC): columna: Daicel Chiralpak IF 3 μ m 50 mm x 4.6 mm; eluyente: gradiente de dióxido de carbono, 5-60 % de metanol; flujo: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

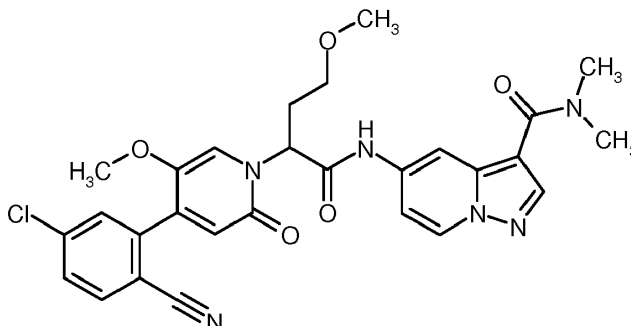
Las dos fracciones se purificaron posteriormente mediante cromatografía ultrarrápida en cartucho Biotage SNAP básico, KP-NH 11 g (eluyente: mezclas de diclorometano-metanol). Se obtuvieron 31 mg de enantiómero 1 además de 34 mg de enantiómero 2.

CL/EM [procedimiento 1]: R_t = 0,80 min; EM (ESIpos): m/z = 535 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 6

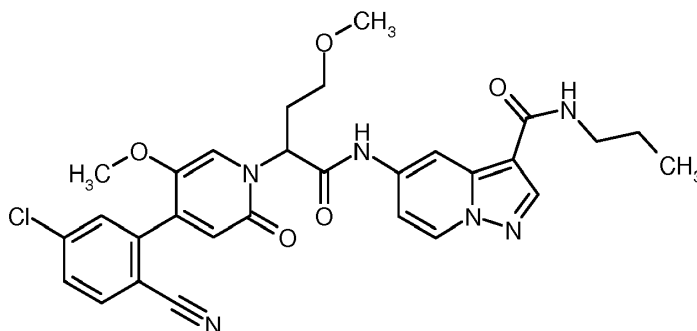
5-({2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-*N,N*-dimetilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida (racemato)



- 5 Según el procedimiento general 6 se dispusieron 75 mg (0,20 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 99 mg (84 % de pureza, 0,26 mmol) de trifluoroacetato de 5-amino-*N,N*-dimetilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida en piridina a 60 °C y mediante adición de T3P se hicieron reaccionar entre sí. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa (Chromatorex 125 mm x 30 mm, 10 μm, eluyente: gradiente de agua/acetonitrilo: 10 %-90 % de acetonitrilo) y después mediante cromatografía ultrarrápida en un fase de amino (cartucho Biotage SNAP KP-NH 11 g, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo, después mezclas de diclorometano-metanol). Rendimiento: 32 mg (26 % d. t.)
- 10 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,88$ min; EM (ESIpos): $m/z = 563$ (M+H)⁺,
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,84 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,74 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,10 (s a., 6H), 2,48-2,39 (m, 2H).
- 15

Ejemplo 7

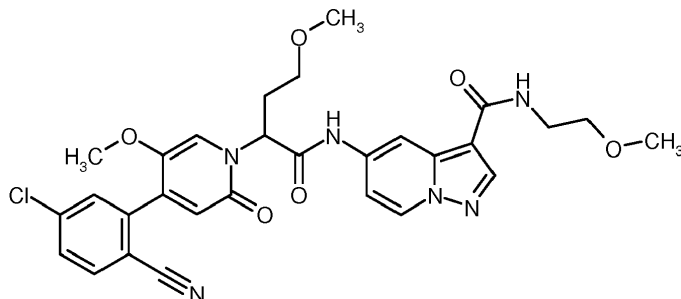
5-({2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-*N*-propilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida (racemato)



- 20 Según el procedimiento general 7 se hicieron reaccionar 75 mg (0,20 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 76 mg (0,23 mmol) de trifluoroacetato de 5-amino-*N*-propilpirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida entre sí. Rendimiento: 101 mg (88 % d. t.)
- CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,90$ min; EM (ESIpos): $m/z = 577$ (M+H)⁺,
 25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,84 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 8

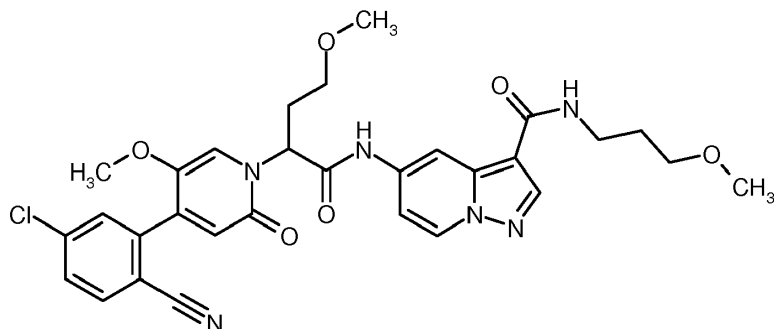
5-({2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-*N*-(2-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida (racemato)



- 5 Según el procedimiento general 7 se hicieron reaccionar 50 mg (0,13 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 53 mg (0,15 mmol) de trifluoroacetato de 5-amino-*N*-(2-metoxietil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida entre sí. Rendimiento: 55 mg (70 % d. t.)
 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,83$ min; EM (ESIpos): $m/z = 593$ (M+H)⁺,
 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,85 (s, 1H), 8,70-8,66 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,47-3,37 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 2H).

Ejemplo 9

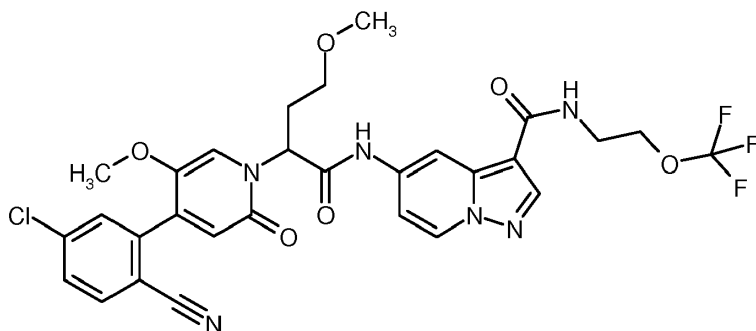
5-({2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-*N*-(3-metoxipropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida (racemato)



- 15 Según el procedimiento general 7 se hicieron reaccionar 75 mg (0,20 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 83 mg (0,23 mmol) de trifluoroacetato de 5-amino-*N*-(3-metoxipropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida entre sí. Rendimiento: 79 mg (65 % d. t.)
 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,87$ min; EM (ESIpos): $m/z = 607$ (M+H)⁺,
 20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,85 (s, 1H), 8,69-8,66 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,38 (t, 2H), 3,30-3,25 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 2H), 1,75 (quin, 2H).

Ejemplo 10

- 25 5-({2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-*N*-[2-(trifluorometoxi)etil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida (racemato)



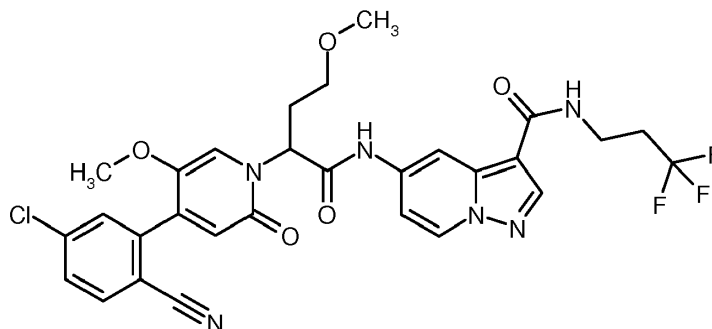
Según el procedimiento general 7 se hicieron reaccionar 75 mg (0,20 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 92 mg (0,23 mmol) de trifluoroacetato de 5-amino-*N*-[2-(trifluorometoxi)etil]pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida entre sí. Rendimiento: 72 mg (56 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,95$ min; EM (ESIpos): $m/z = 647$ (M+H)⁺,

- 5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,87 (s, 1H), 8,72-8,66 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 2H).

Ejemplo 11

- 10 5-({2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida (racemato)



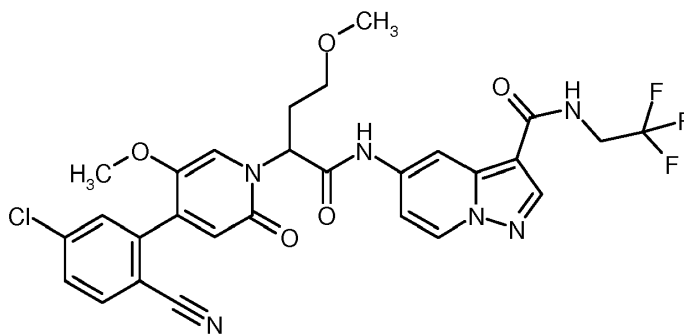
Según el procedimiento general 7 se hicieron reaccionar 75 mg (0,20 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 88 mg (0,23 mmol) de trifluoroacetato de 5-amino-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida entre sí. Rendimiento: 92 mg (73 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,94$ min; EM (ESIpos): $m/z = 631$ (M+H)⁺,

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,86 (s, 1H), 8,72-8,66 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,51-3,38 (m, 3H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 3H).

Ejemplo 12

- 20 5-({2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida (racemato)



Según el procedimiento general 7 se hicieron reaccionar 75 mg (0,20 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 85 mg (0,23 mmol) de trifluoroacetato de 5-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida entre sí. Rendimiento: 88 mg (71 % d. t.)

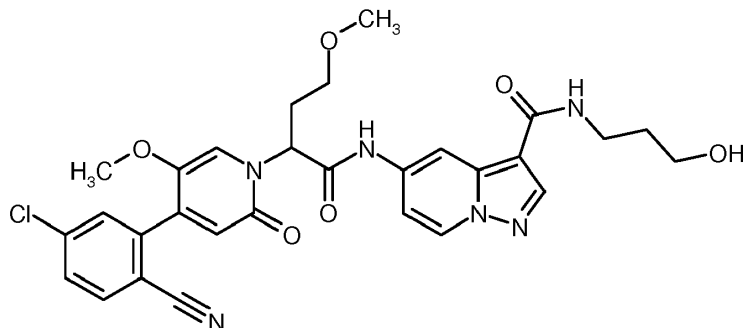
- 25 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,92$ min; EM (ESIpos): $m/z = 617$ (M+H)⁺,

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,89 (s, 1H), 8,75-8,66 (m, 3H), 8,56 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,13-4,02 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 2H).

- 30

Ejemplo 13

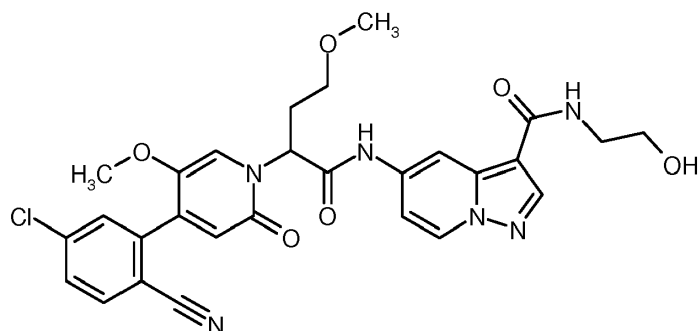
5-({2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-*N*-(3-hidroxiopropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida (racemato)



- 5 Según el procedimiento general 7 se hicieron reaccionar 50 mg (0,13 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 41 mg (0,15 mmol) de clorhidrato de 5-amino-*N*-(3-hidroxiopropil)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida entre sí. Rendimiento: 29 mg (36 % d. t.)
 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,79$ min; EM (ESIpos): $m/z = 593$ (M+H)⁺,
 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,85 (s, 1H), 8,69-8,65 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,07 (t, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,47 (t, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,49-3,38 (m, 3H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 2H), 1,67 (quin, 2H).

Ejemplo 14

5-({2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-*N*-(2-hidroxietyl)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida (racemato)



- 15 Según el procedimiento general 7 se hicieron reaccionar 50 mg (0,13 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) y 39 mg (0,15 mmol) de clorhidrato de 5-amino-*N*-(2-hidroxietyl)pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-carboxamida entre sí. Rendimiento: 24 mg (32 % d. t.)
 CL/EM [procedimiento 1]: $R_t = 0,78$ min; EM (ESIpos): $m/z = 579$ (M+H)⁺,
 20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,85 (s, 1H), 8,69-8,65 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,10 (t, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,72 (s a., 1H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 2H).

B) Evaluación de la actividad fisiológica

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

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

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

Las sustancias de prueba se disuelven en dimetilsulfóxido y se diluyen en serie en dimetilsulfóxido (de 3000 μ M a

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

Tabla A

N.º de ejemplo	CI_{50} [nM]	N.º de ejemplo	CI_{50} [nM]
1	17	2	2,7
3	120	4	13
5	5,4	6	93

N.º de ejemplo	CI_{50} [nM]	N.º de ejemplo	CI_{50} [nM]
7	51	8	29
9	28	10	47
11	44	12	33
13	38	14	18

15

a.2) Determinación de la selectividad

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

20

25

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

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

30

35

40

En el ensayo de generación de trombina de acuerdo con Hemker, la actividad de trombina en el plasma de coagulación se determina midiendo los productos de escisión fluorescentes del sustrato I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem). Las reacciones se realizan en presencia de concentraciones variables de sustancia de prueba o del correspondiente disolvente. Para iniciar la reacción se usan los reactivos de la empresa Thromboscope (30 pM o 0,1 pM de factor tisular recombinante, 24 μM de fosfolípidos en HEPES). Además, se usa un calibrador de trombina de la empresa Thromboscope cuya actividad amidolítica es necesaria para calcular la actividad de trombina en una muestra con cantidad desconocida de trombina. La realización del ensayo se lleva a cabo según las indicaciones del fabricante (Thromboscope BV): se incuban 4 μl de sustancia de ensayo o del disolvente, 76 μl de plasma y 20 μl de reactivo PPP o calibrador de trombina a 37 °C durante 5 min. Después de la adición de 20 μl de 2,5 mM de sustrato de trombina en 20 mM de HEPES, 60 mg/ml de BSA, 102 mM de cloruro de calcio, se mide la generación de trombina cada 20 s durante un período de 120 min. La medición se lleva a cabo mediante el uso de un

fluorómetro (Fluoroskan Ascent) de la empresa Thermo Electron, que está equipado con un par de filtros 390/460 NM y un distribuidor.

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

a.4) Determinación de la acción anticoagulante

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

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

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

a.5) Determinación de la actividad de calicreína plasmática

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

Las sustancias de prueba se disuelven en dimetilsulfóxido y se diluyen en serie en dimetilsulfóxido (de 3000 µM a 0,0078 µM; concentraciones finales resultantes en el ensayo: de 50 µM a 0,00013 µM). En cada caso se dispone 1 µl de las soluciones de sustancia diluidas en las cavidades de placas de microtitulación blancas de la empresa Greiner (384 cavidades). A continuación se añaden sucesivamente 20 µl de tampón de ensayo (Tris/HCl 50 mM pH 7,4; solución de cloruro de sodio 100 mM; solución de cloruro de calcio 5 mM; albúmina de suero bovino al 0,1 %) y 20 µl de calicreína plasmática de la empresa Kordia (0,6 nM en tampón de ensayo). Tras 15 min de incubación se inicia la reacción enzimática mediante adición de 20 µl del sustrato disuelto en tampón de ensayo H-Pro-Phe-Arg-AMC (10 µM en tampón de ensayo) de la empresa Bachem, se incuba durante 30 min a temperatura ambiente (22 °C) y a continuación se realiza una medición de fluorescencia (excitación: 360 nM, emisión: 460 nM). Las emisiones medidas de los conjuntos de ensayo con sustancia de prueba se comparan con las de conjuntos control sin sustancia de prueba (exclusivamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de prueba en dimetilsulfóxido) y a partir de las relaciones de concentración-acción se calculan valores CI₅₀.

Tabla B

N.º de ejemplo	CI ₅₀ [nM]	N.º de ejemplo	CI ₅₀ [nM]
1	5,0	2	2,5
3	11	4	2,7
5	0,8	6	18
7	6,4	8	3,8
9	3,0	10	9,5
11	6,6	12	5,0
13	5,2	14	3,8

a.6) Determinación de la integridad endotelial

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

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

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

b) Determinación de la acción antitrombótica (*in vivo*)

b.1) Modelo de trombosis arterial (trombosis inducida por cloruro de hierro(II)) en combinación con tiempo de hemorragia en la oreja en el conejo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tras la muerte de los animales en el día 23 se extraen los ojos y se fijan en solución al 4 % de paraformaldehído durante una hora a temperatura ambiente. Tras un paso de lavado se cristaliza cuidadosamente la retina y se colorea el complejo corioideoescleral con un anticuerpo anti FITC-isolectina B4 y a continuación se coloca de manera plana sobre un portaobjetos. Los preparados así obtenidos se evalúan por medio de un microscopio de fluorescencia (Apotom, Zeiss) con una longitud de onda de excitación de 488 nm. La superficie o bien el volumen de la neovascularización coroidea (en μm^2 o bien μm^3) se calcula mediante análisis morfométrico por medio del software Axiovision 4,6.

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

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

El objetivo de este estudio es estudiar la actividad de dosis administradas diariamente de manera sistémica del compuesto de prueba sobre el crecimiento de los vasos retinianos en el modelo de retinopatía inducida por oxígeno. Neonatos de ratones C57B1 / 6 y sus madres se exponen en el día 7 postnatal (PD7) a una hiperoxia (70 % de oxígeno) durante 5 días. A partir de PD12, se mantienen los ratones en condiciones normóxicas (aire ambiente, 21 % de oxígeno) hasta el PD17. Desde el día 12 hasta el día 17 se tratan los ratones diariamente con la sustancia de prueba o el correspondiente vehículo. En el día 17 se narcotizan todos los ratones con isofluran y a continuación se sacrifican mediante desnucamiento. Los ojos se extraen y se fijan en un 4 % de formalina. Tras el lavado en solución de cloruro de sodio tamponada con fosfato se prepara la retina, se genera un preparado plano de ello y se colorea éste con anticuerpo anti-isolectina B4. La cuantificación de los vasos que crecen de nuevo se realiza usando un Zeiss ApoTome.

C) Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas

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

Comprimido:

Composición:

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

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

Preparación:

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

comprimido).

Suspensión oral:

Composición:

5 1000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel (goma xantana) (empresa FMC, EE.UU.) y 99 g de agua.

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

Preparación:

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

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

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

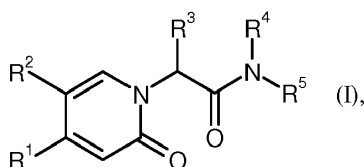
15 **Solución o suspensión para la administración tópica en el ojo (gotas oculares):**

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

20

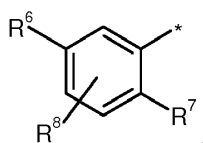
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



en la que

5 R¹ representa un grupo de fórmula



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

10 R⁶ representa bromo, cloro, flúor, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,
 R⁷ representa bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, hidroxilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi,
 difluorometoxi, trifluorometoxi, etinilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-ilo o ciclopropilo,
 R⁸ representa hidrógeno, cloro o flúor,

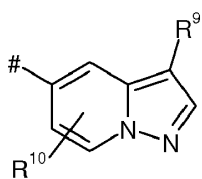
15 R² representa hidrógeno, bromo, cloro, flúor, ciano, alquilo C₁-C₃, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo,
 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, alcoxi C₁-C₃, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi,
 2,2,2-trifluoroetoxi, hidroxycarbonilo, metilcarbonilo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

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

en el que cicloalquilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados
 del grupo que está constituido por flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo,
 difluorometoxi y trifluorometoxi,

R⁴ representa hidrógeno,

R⁵ representa un grupo de fórmula



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

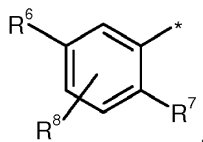
30 R⁹ representa hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi(C₁-C₃)-carbonilo o alquil(C₁-C₃)-aminocarbonilo, en el
 que alquilaminocarbonilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está
 constituido por hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

R¹⁰ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

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

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

R¹ representa un grupo de fórmula



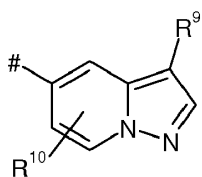
en la que * es el sitio de enlace al anillo de oxopiridina,

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

5 R² representa cloro, ciano, metoxi o difluorometoxi,
R³ representa metilo, etilo, n-propilo o n-butilo,
en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está constituido por
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-pirano y 1,4-dioxanilo,
10 en el que ciclobutilo y ciclohexilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes independientemente entre sí
seleccionados del grupo que está constituido por hidroxilo y metoxi,

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

15 R⁴ representa hidrógeno,
R⁵ representa un grupo de fórmula



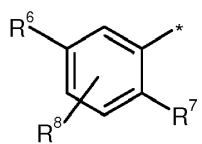
en la que # es el sitio de enlace al átomo de nitrógeno,

20 R⁹ representa hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi(C₁-C₃)-carbonilo o alquil(C₁-C₃)-aminocarbonilo,
en el que alquilaminocarbonilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está
constituido por hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,
R¹⁰ representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

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

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

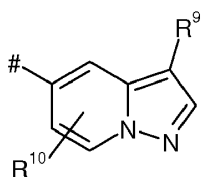
R¹ representa un grupo de fórmula



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

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

30 R² representa metoxi,
R³ representa etilo,
en el que etilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,
R⁴ representa hidrógeno,
R⁵ representa un grupo de fórmula

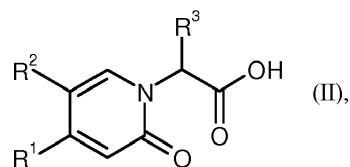


35 en la que # es el sitio de enlace al átomo de nitrógeno,
R⁹ representa hidroxycarbonilo, aminocarbonilo, alcoxi(C₁-C₃)-carbonilo o alquil(C₁-C₃)-aminocarbonilo,
en el que alquilaminocarbonilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que está
constituido por hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,
40 R¹⁰ representa hidrógeno,

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

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

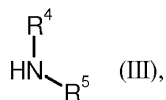
[A] un compuesto de fórmula



en la que

R¹, R² y R³ tienen el significado indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar en la primera etapa con un compuesto de fórmula



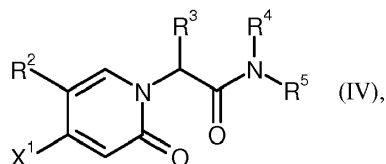
en la que

R⁴ y R⁵ tienen el significado indicado en la reivindicación 1, en presencia de un reactivo de deshidratación y

se hace reaccionar eventualmente en una segunda etapa mediante escisión de éster ácida o básica para dar un compuesto de fórmula (I),

o

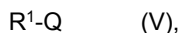
[B] un compuesto de fórmula



en la que

20 R², R³, R⁴ y R⁵ tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y X¹ representa cloro, bromo o yodo,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



en la que

25 R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y

Q representa -B(OH)₂, un éster de ácido borónico, preferentemente éster pinacólico de ácido borónico, o -BF₃K⁺,

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

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

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

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

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

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

tratamiento y/o la profilaxis de angioedema hereditario o enfermedades inflamatorias del intestino, tal como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

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

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

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

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