

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 599**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4178</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/10</b>	(2006.01)	<b>A61P 7/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 237/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 471/08</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2016 PCT/US2016/045276**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2017 WO17023992**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2016 E 16750350 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 3331872**

54 Título: **Nuevos inhibidores de FXIa derivados de glicina sustituidos**

30 Prioridad:

**05.08.2015 US 201562201267 P**

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

**20.04.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CORTE, JAMES R.;  
EWING, WILLIAM R.;  
PINTO, DONALD J. P. y  
SMITH II, LEON M.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 754 599 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

Nuevos inhibidores de FXIa derivados de glicina sustituidos

5 **Campo de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

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

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

La precalicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa similar a tripsina y está presente en el plasma a razón de 35 a 50 µg/ml. La estructura génica es similar a la del factor XI. En general, la secuencia de aminoácidos de la calicreína plasmática tiene un 58 % de homología con el factor XI. Se cree que la calicreína plasmática desempeña un papel clave en una serie de trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de serpina C1 esterasa. Los pacientes que presentan una deficiencia genética en el inhibidor de C1 esterasa padecen angioedema hereditario (HAE), que da como resultado un hinchamiento intermitente en la cara, manos, garganta, tracto gastrointestinal y genitales. Las ampollas formadas durante los episodios agudos contienen altos niveles de calicreína plasmática, que escinde al cininógeno de alto peso molecular, liberando bradiquinina y causando un aumento de la permeabilidad vascular. El tratamiento con un inhibidor de proteína grande de la calicreína plasmática ha demostrado ser eficaz para tratar el HAE, impidiendo la liberación de bradiquinina, lo que provoca un aumento de la permeabilidad vascular (A. Lehmann, "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery", *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, p1187-99).

El sistema de calicreína-cinina es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente se ha publicado que la calicreína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares de la retina en ratas diabéticas (A. Clermont et al. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" *Diabetes*, 2011,60, p1590-98). Además, la administración del inhibidor de la calicreína plasmática, ASP-440, mejoró las anomalías tanto de permeabilidad vascular retinal como de flujo sanguíneo retinal en ratas diabéticas. Por lo tanto, un inhibidor de calicreína plasmática debería ser útil como tratamiento para reducir la permeabilidad vascular asociada con la retinopatía diabética y con el edema macular diabético. También pueden considerarse como dianas para un inhibidor de calicreína plasmático otras complicaciones de la diabetes, tales como la hemorragia cerebral, la nefropatía, la cardiomiopatía y la neuropatía, todas las cuales tienen asociaciones con la calicreína plasmática.

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

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

5 El documento DE2318807 divulga acopladores de piridina y piridazina para su uso en fotografía y el documento WO2014/022767 describe compuestos macrocíclicos como inhibidores del factor XIa y/o la caliceína plasmática.

**Sumario de la invención**

10 La presente invención proporciona nuevos derivados de glicina sustituidos, sus análogos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de las enzimas serina proteasas, especialmente del factor XIa y/o la caliceína plasmática.

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

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

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

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

25 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

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

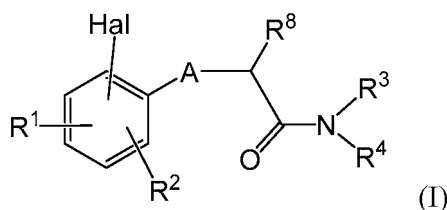
30 Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente uno o dos agente o agentes distintos.

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

35 **Descripción detallada de la invención**

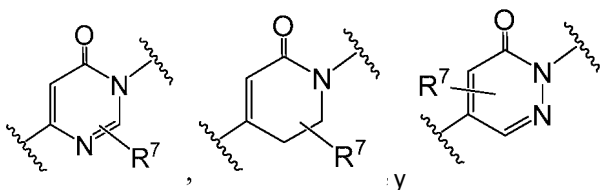
I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

40 (I): En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona, entre otros, un compuesto de Fórmula



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

45 A se selecciona independientemente entre



Hal es halógeno;

50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halógeno, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>, -OR<sup>b</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>10</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>;  
R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido

con 1-5 R<sup>5</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>;

como alternativa, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>;

5 R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(N-CN)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CR<sup>b</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=S)NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub>

10 sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>6</sup> y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub> carbociclilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

15 R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, OR<sup>b</sup>, halógeno, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>, -(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup> y -(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>;

20 R<sup>9</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>, halógeno, OR<sup>b</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>;

25 R<sup>10</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, arilo sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, =O, C(=O)NR<sup>a</sup>-R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>b</sup>, Si(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y C(=NOH)NH<sub>2</sub>;

R<sup>11</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo y heterociclilo;

30 R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>; o R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

35 R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>c</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sup>d</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

40 R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>f</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>f</sup>, SR<sup>f</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>;

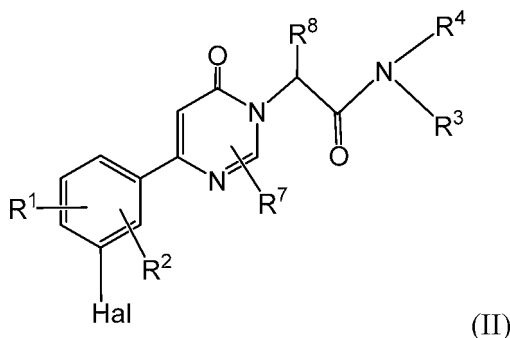
R<sup>f</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

45 y fenilo, o R<sup>f</sup> y R<sup>f</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

50 En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (II):



55 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del primer aspecto, en donde:

Hal se selecciona independientemente entre F, Cl y Br;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>, -OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>10</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>5</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>;

como alternativa, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(N-CN)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CR<sup>b</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=S)NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>6</sup> y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub> carbociclilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, OR<sup>b</sup>, halógeno, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>, -(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup> y -(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>, halógeno, OR<sup>b</sup>, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, halógeno, CN, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>b</sup>, Si(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y C(=NOH)NH<sub>2</sub>;

R<sup>11</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo y heterociclilo;

R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>; o R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>c</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

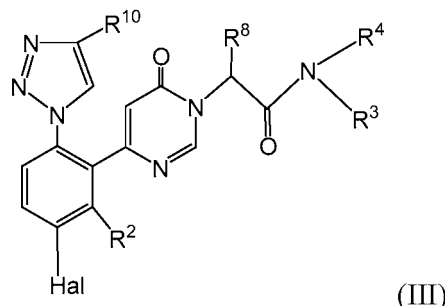
R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>f</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>f</sup>, SR<sup>f</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>;

R<sup>f</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>f</sup> y R<sup>f</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (III):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance

del primer o del segundo aspecto, en donde:

- Hal se selecciona independientemente entre F, Cl y Br;  
 $R^2$  se selecciona independientemente entre H, F y Cl;  
 5  $R^3$  se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 1-5  $R^5$ ,  $-(CH_2)_n$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 1-5  $R^5$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5  $R^5$ ;  
 $R^4$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 como alternativa,  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 1-5  $R^5$ ;  
 10  $R^5$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ , =O,  $-(CH_2)_n$ CN,  $-(CH_2)_n$ -OR<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-(CH_2)_n$ -C(=O)R<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -C(=O)OR<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -C(=NH)NHR<sup>a</sup>,  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -N=CR<sup>b</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-(CH_2)_n$ -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>C(=S)NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>,  $-(CH_2)_n$ -S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>,  $-(CH_2)_n$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 1-5  $R^6$ ,  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5  $R^6$ ;  $R^6$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H,  $-(CH_2)_n$ -OR<sup>b</sup>, =O,  $-(CH_2)_n$ NH<sub>2</sub>,  $-(CH_2)_n$ CN, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ ,  $-(CH_2)_n$ -C(=O)OR<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -OR<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -C<sub>3-10</sub> carbociclilo y  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5  $R^e$ ;  
 $R^8$  se selecciona independientemente entre  $-(CH_2)_n$ -fenilo sustituido con 1-5  $R^9$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-5  $R^9$ ;  $R^9$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$ , halógeno, OR<sup>b</sup>, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NHC(O)R<sup>b</sup>, carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 1-3  $R^{10}$  y heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-3  $R^{10}$ ;  
 $R^{10}$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -OR<sup>b</sup> y  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;  
 25  $R^a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN y alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ ;  
 $R^b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ ,  $-(CH_2)_n$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R^e$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R^e$ ;  
 30  $R^e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R^f$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_n$ -arilo,  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo;  
 $R^f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-5}$  opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo  $C_{3-6}$  y fenilo;  
 n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y  
 35 p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (III) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo o tercer aspecto, en donde:

- 40 Hal se selecciona independientemente entre F, Cl y Br;  
 $R^2$  se selecciona independientemente entre H, F y Cl;  
 $R^3$  se selecciona independientemente entre  $-(CH_2)_n$ -arilo sustituido con 1-5  $R^5$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5  $R^5$ ;  
 45  $R^4$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^5$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ , =O,  $-(CH_2)_n$ CN,  $-(CH_2)_n$ -OR<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-(CH_2)_n$ -C(=O)R<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -C(=O)OR<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -C(=NH)NHR<sup>a</sup>,  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -N=CR<sup>b</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-(CH_2)_n$ -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>C(=S)NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>,  $-(CH_2)_n$ -S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>,  $-(CH_2)_n$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 1-5  $R^6$ ,  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5  $R^6$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5  $R^6$ ;  
 $R^6$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H,  $-(CH_2)_n$ -OR<sup>b</sup>, =O,  $-(CH_2)_n$ NH<sub>2</sub>,  $-(CH_2)_n$ CN, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ ,  $-(CH_2)_n$ -C(=O)OR<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -OR<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -C<sub>3-10</sub> carbociclilo y  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5  $R^e$ ;  
 55  $R^8$  se selecciona independientemente entre  $-(CH_2)_n$ -fenilo sustituido con 1-5  $R^9$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-5  $R^9$ ;  
 $R^9$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$ , halógeno, OR<sup>b</sup>, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NHC(O)R<sup>b</sup>, fenilo sustituido con 1-3  $R^{10}$  y heteroarilo sustituido con 1-3  $R^{10}$ ;  
 60  $R^{10}$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>b</sup>,  $-(CH_2)_n$ -OR<sup>b</sup> y  $-(CH_2)_n$ -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;  
 $R^a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN y alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ ;  
 $R^b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ ,  $-(CH_2)_n$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R^e$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R^e$ ;  
 65  $R^e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5

R<sup>f</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterocicilo;

R<sup>f</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo;

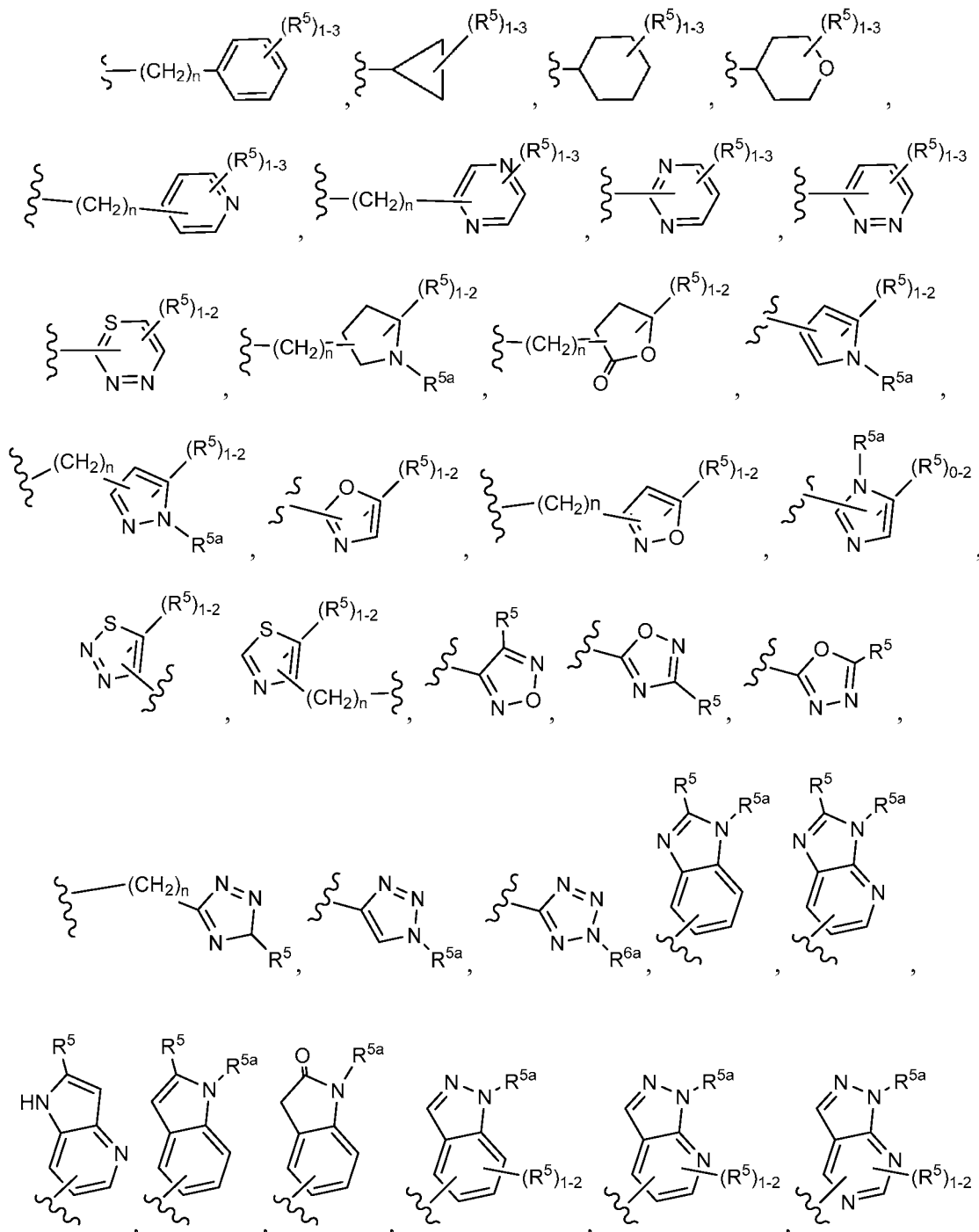
n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y

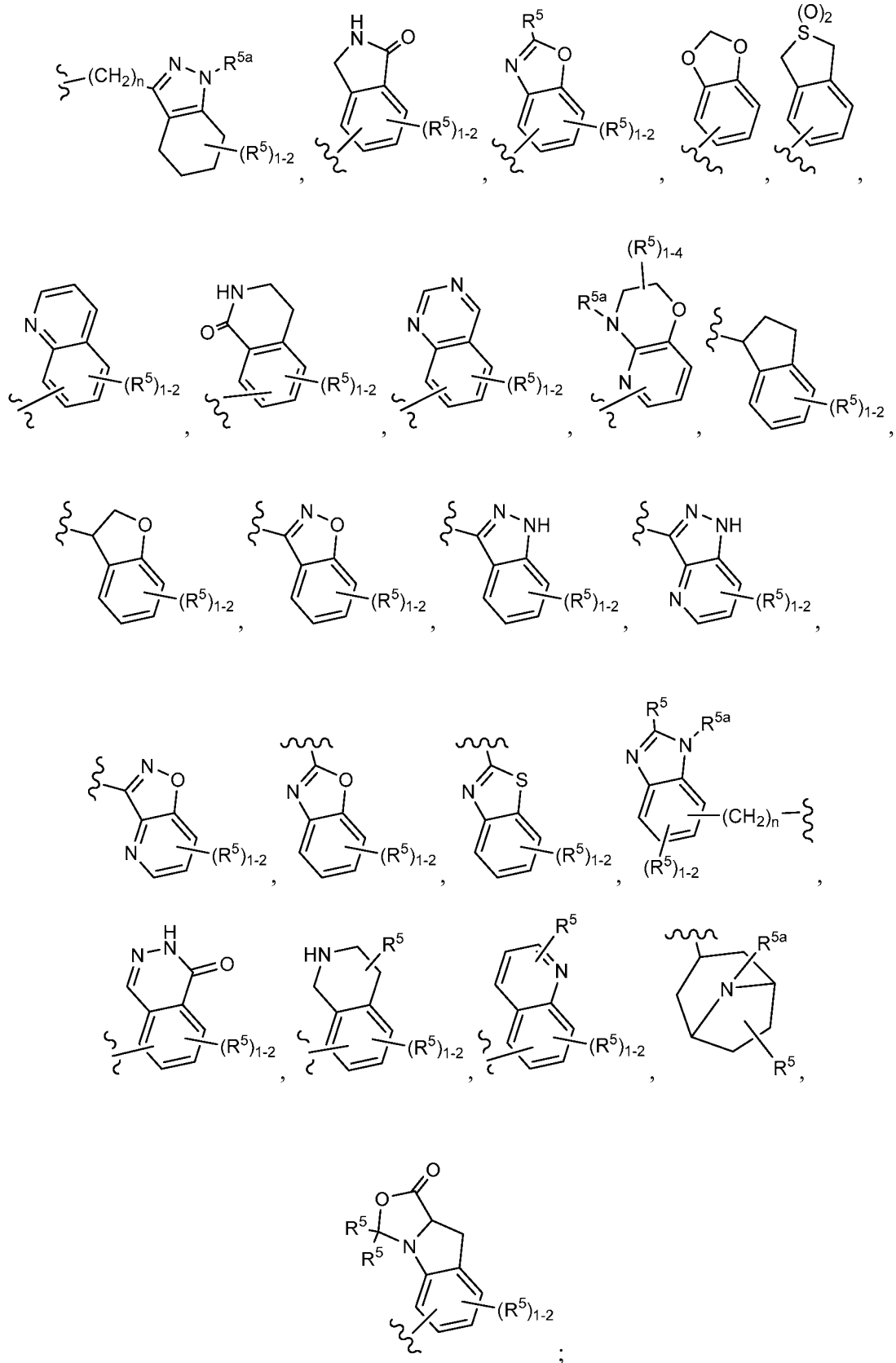
5 p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

En un quinto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (III) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo o tercer aspecto, en donde:

10

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre





5

10

y

15

R<sup>4</sup> es H;  
 R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-



$\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-S}(=\text{O})_p\text{R}^c$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-S}(=\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo C}_{3-6}$  sustituido con 1-5  $\text{R}^6$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$  sustituido con 1-5  $\text{R}^6$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclilo}$  de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5  $\text{R}^6$  y  $-\text{O-heterociclilo}$  de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5  $\text{R}^6$ ;

5  $\text{R}^{5a}$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}^e$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{R}^b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo C}_{3-6}$  sustituido con 1-5  $\text{R}^6$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$  sustituido con 1-5  $\text{R}^6$  y  $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclilo}$  de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5  $\text{R}^6$ ;

$\text{R}^6$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OR}^b$ ,  $=\text{O}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ , halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}^e$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OR}^b$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-10}$  carbociclilo y  $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclilo}$  de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5  $\text{R}^e$ ;

10  $\text{R}^8$  es  $-\text{CH}_2\text{-fenilo}$  sustituido con 1-5  $\text{R}^9$ ;

$\text{R}^9$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

$\text{R}^{10}$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OR}^b$  y  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^a\text{R}^a$ ;

15  $\text{R}^a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN y alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}^e$ ; o  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $\text{R}^e$

$\text{R}^b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}^e$ , alqueno  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}^e$ , alquino  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}^e$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-carbociclilo C}_{3-10}$  sustituido con 0-5  $\text{R}^e$  y  $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclilo}$  sustituido con 0-5  $\text{R}^e$ ;

20  $\text{R}^e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $=\text{O}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}^f$ , alqueno  $\text{C}_{2-6}$ , alquino  $\text{C}_{2-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo C}_{3-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclilo}$ ;

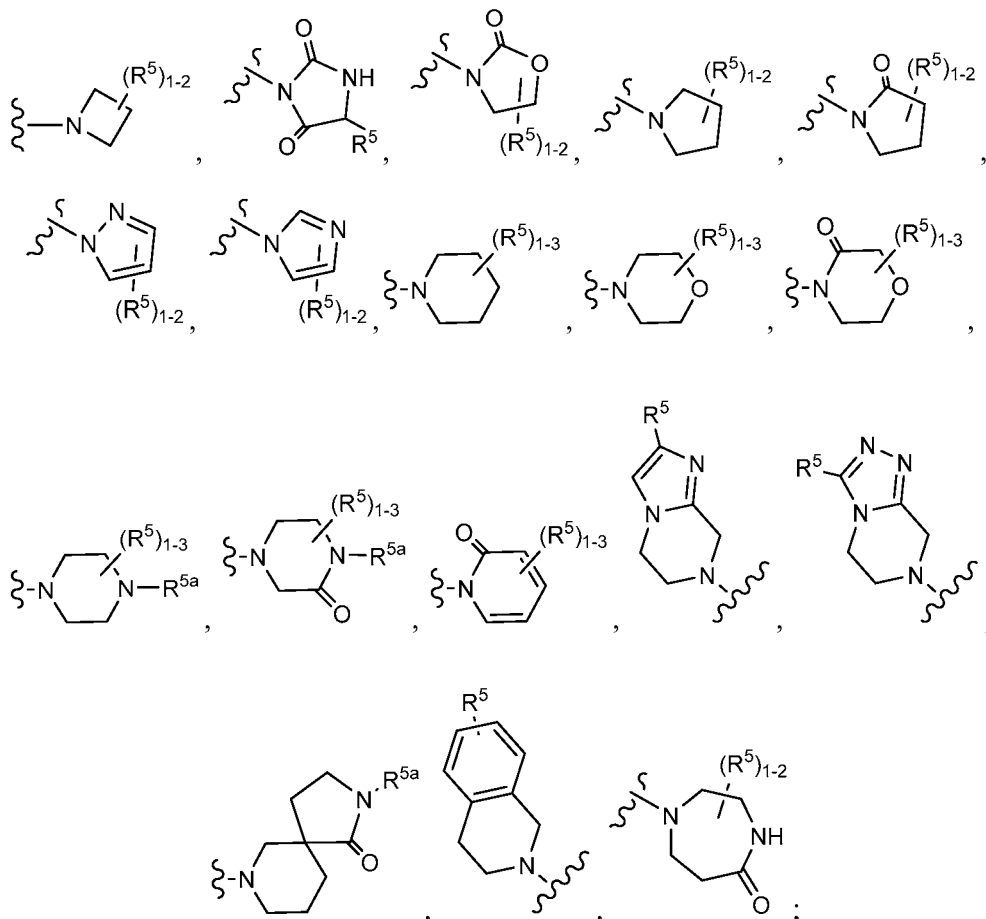
$\text{R}^f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $\text{C}_{1-5}$  opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  y fenilo;

n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y

p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

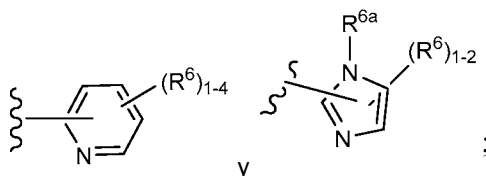
25 En un sexto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (III) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo o tercer aspecto, en donde:

30  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre



R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, =O, CN, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>a</sup>-R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo sustituido con 1-5 R<sup>6</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>;

5 R<sup>5a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo sustituido con 1-5 R<sup>6</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros seleccionado entre



10 R<sup>6</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

15 R<sup>6a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;  
R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> o R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>; y  
R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, OH y =O.

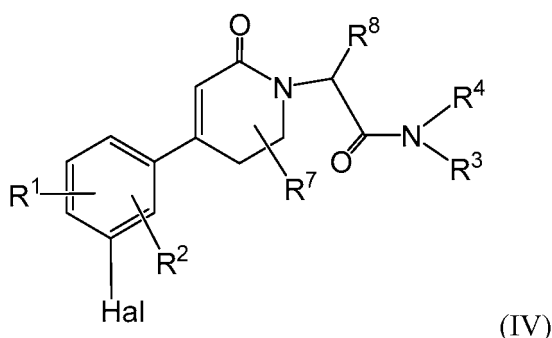
20 En un séptimo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (III) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo o tercer aspecto, en donde:

25 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;  
R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;  
R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup> y -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> o R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

30 R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>; y  
R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN y =O.

En un octavo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (IV):



35 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del primer aspecto, en donde:

40 Hal se selecciona independientemente entre F, Cl y Br;  
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>, -OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>10</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>;

45 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>, carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>5</sup> y -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>; como alternativa, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(N-CN)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CR<sup>b</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=S)NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>, -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>6</sup> y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con

5 1-5 R<sup>6</sup>,  
 R<sup>6</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub> carbociclilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, OR<sup>b</sup>, halógeno, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y alquilo C<sub>1-3</sub>;

10 R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>, -(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup> y -(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>;  
 R<sup>9</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>, halógeno, OR<sup>b</sup>, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 15 carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, halógeno, CN, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>b</sup>, Si(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y C(=NOH)NH<sub>2</sub>;

20 R<sup>11</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo y heterociclilo;

R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>; o R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

25 R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

30 R<sup>c</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sup>d</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

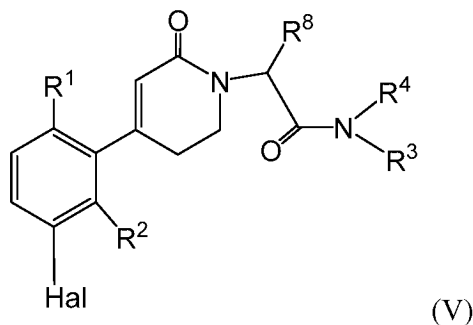
R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>f</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>f</sup>, SR<sup>f</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>;

35 R<sup>f</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>f</sup> y R<sup>f</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

40 n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

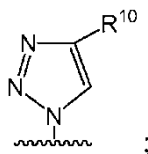
En un noveno aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (V):



45 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del primer al octavo aspectos, en donde:

Hal se selecciona independientemente entre F, Cl y Br;

50 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, y



R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre H, F y Cl;

R<sup>3</sup> es fenilo sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup> es H;

R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(N-CN)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CR<sup>b</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=S)NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre -CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, OR<sup>b</sup>, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup> y heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con F y Cl;

R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>; o R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>c</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sup>d</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

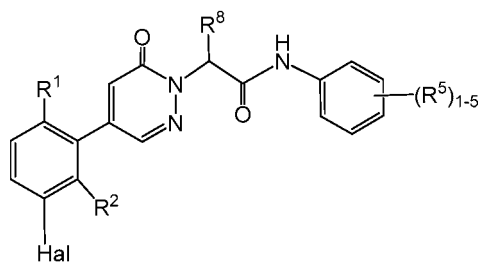
R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>f</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>f</sup>, SR<sup>f</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>;

R<sup>f</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>f</sup> y R<sup>f</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

En un décimo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (VI):

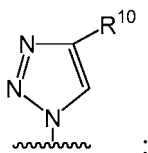


(VI)

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del primer aspecto, en donde:

Hal se selecciona independientemente entre F, Cl y Br;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, y



R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre H, F y Cl;

R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(N-CN)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CR<sup>b</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=S)NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre -CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, OR<sup>b</sup>, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup> y heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con F y Cl;

R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>; o R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>c</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sup>d</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>f</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>f</sup>, SR<sup>f</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>;

R<sup>f</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>f</sup> y R<sup>f</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

En un undécimo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos representados o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjuntos de compuestos dentro del alcance del octavo aspecto.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores del Factor X<sub>1a</sub> Ki ≤ 10 μM, usando los ensayos divulgados en el presente documento, preferentemente, valores Ki ≤ 1 μM, más preferentemente, valores Ki ≤ 0,5 μM, incluso más preferentemente, valores Ki ≤ 0,1 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores plasma kallikrein Ki ≤ 15 μM, usando los ensayos divulgados en el presente documento, preferentemente, valores Ki ≤ 10 μM, más preferentemente, valores Ki ≤ 1,0 μM, incluso más preferentemente, valores Ki ≤ 0,5 μM.

## II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

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

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

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

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

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

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

10 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

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

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

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

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

35 El trastorno tromboembólico incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos. Los ejemplos de trastornos tromboembólicos incluyen, pero sin limitación, angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis como resultado de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis.

40 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno inflamatorio. Los ejemplos de trastornos inflamatorios incluyen, pero sin limitación, septicemia, síndrome del malestar respiratorio agudo y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

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

50 La enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática incluye, pero sin limitación, deterioro de la agudeza visual, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, inflamación, choque séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada y cirugía de derivación cardiopulmonar.

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

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

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

### III. QUÍMICA

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

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

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

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

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquilenos" pretende incluir tanto grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena ramificada o lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>" o "alquilo C<sub>1-10</sub>" (o alquilenos), pretende incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. Además, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquilo C<sub>1-C6</sub>" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C<sub>0</sub>" o "alquilenos C<sub>0</sub>", se pretende indicar un enlace directo.

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

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alcoxi C<sub>1-6</sub>" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo

alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicados unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

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

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

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

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

25 El término "alcoxycarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "alcoxycarbonilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a un -NHR en donde R es un grupo alcoxycarbonilo.

30 El término "alquilamino", como se usa en el presente documento se refiere a -NHR, en donde R es un grupo alquilo.

El término "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

35 El término "alquilcarbonilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en donde R es un grupo alquilcarbonilo.

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

40 El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo.

El término "arilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en donde R es un grupo arilo.

45 El término "arilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "arilcarbonilamino", como se usa en el presente documento se refiere a -NHR en donde R es un grupo arilcarbonilo.

50 El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)-.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a -CN.

55 El término "cicloalquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR donde R es un grupo cicloalquilo.

El término "cicloalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

60 El término "cicloalquilcarbonilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en donde R es un grupo cicloalquilcarbonilo.

65 El término "cicloalquiloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.



El término "dialquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a  $\text{NR}_2$ , en donde cada R es un grupo alquilo. Los dos grupos alquilo son iguales o diferentes.

5 El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

10 El término "haloalquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en donde R es un grupo haloalquilo.

El término "carbonilo" se refiere a  $\text{C}(=\text{O})$ .

15 El término "carboxi" se refiere a  $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ .

El término "haloalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo.

20 El término "haloalquilcarbonilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NHR en donde R es un grupo haloalquilcarbonilo.

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

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

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

30 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. "Cicloalquilo  $\text{C}_3$  a  $\text{C}_7$ " o "cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ " pretende incluir grupos cicloalquilo  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_6$ , y  $\text{C}_7$ . Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

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

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

60 Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Hawley's Condensed Chemical Dictionary (13ª Ed.), Lewis, R. J., ed., J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo  $\text{C}_6$  o  $\text{C}_{10}$ " o "arilo  $\text{C}_{6-10}$ " se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique de otro modo, "arilo", "arilo  $\text{C}_6$  o  $\text{C}_{10}$ " o "arilo  $\text{C}_{6-10}$ " o "resto aromático" puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH,  $\text{OCH}_3$ , Cl, F, Br, I, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ,  $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$  y  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ .

65

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

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

20 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazino, fenotiazino, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalino, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo,

35 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

40 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

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

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

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

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero no se limitan a, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo,

5 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo,  
1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalino y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

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

Los anillos puenteados también están incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo con puentes se da cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

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

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

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

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

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

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

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u

- orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como
- 5 clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.
- 10 Pueden sintetizarse las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren de los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales
- 15 adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia.

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

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

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

35 conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

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

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene dos veces la masa del hidrógeno habitual. El deuterio puede representarse por símbolos tales como <sup>2</sup>H" o "D". El término "deuterado" en el presente documento, en sí mismo o usado para modificar un compuesto o un grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a átomos de carbono, por un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C.

Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar de un reactivo no marcado empleado de otra manera. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana o para obtener imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

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

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

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

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc o BOC	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
AcOH u HOAc	ácido acético
AlCl <sub>3</sub>	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr <sub>3</sub>	tribromuro de boro
BCl <sub>3</sub>	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato
Cbz	carbobenciloxi
DCM o CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano
CH <sub>3</sub> CN o ACN	acetonitrilo
CDCl <sub>3</sub>	deutero-cloroformo
CHCl <sub>3</sub>	cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
Cu(OAc) <sub>2</sub>	acetato de cobre (II)
CuI	yoduro de cobre (I)
CuSO <sub>4</sub>	sulfato de cobre (II)
Cy <sub>2</sub> NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida

DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	( <i>R</i> )-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
( <i>S,S</i> )-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadiene)rodio (I)
Et <sub>3</sub> N o TEA	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro (fenilmetilen)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperaxin-1-etanosulfónico
Hex	hexano
HOBT o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	peróxido de hidrógeno
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
InCl <sub>3</sub>	cloruro de indio (III)
reactivo de Jones	CrO <sub>3</sub> en H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> acuoso, 2 M
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato potásico
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	fosfato potásico dibásico
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	fosfato potásico tribásico
KOAc	acetato potásico
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	fosfato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato sódico
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	sulfito sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NH <sub>3</sub>	amoníaco
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amonio
NH <sub>4</sub> COOH	formiato amónico
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio (II)

Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl <sub>3</sub>	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	Poliestireno
Ta	temperatura ambiente
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO <sub>2</sub>	óxido de sílice
SnCl <sub>2</sub>	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN <sub>2</sub>	trimetilsilildiazometano
@T3P	anhídrido de ácido propano fosfónico
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
pTsOH	ácido p-toluenosulfónico

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas maneras conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica, que se describen en más detalle en la sección VI.

#### 5 IV. BIOLOGÍA

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

Algunas afecciones contribuyen al riesgo de desarrollar trombosis. Por ejemplo, alteraciones de la pared venosa, cambios en el flujo de sangre y alteraciones en la composición del compartimento vascular. Estos factores de riesgo se conocen comúnmente como la tríada de Virchow. (Colman, R.W. et al., eds., Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, 5.ª edición, p. 853, Lippincott Williams & Wilkins (2006)).

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

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

También se administran agentes antitrombóticos para tratar la patología (es decir, deteniendo su desarrollo) después de que ya ha comenzado. Por ejemplo, los pacientes que presentan trombosis venosa profunda son tratados con anticoagulantes. (es decir, heparina, warfarina o LMWH) para prevenir el crecimiento adicional de la oclusión venosa. Con el paso del tiempo, estos agentes también provocan la regresión de la patología debido a que se cambia el equilibrio entre factores protrombóticos y las vías de anticoagulación/fibrinolíticas en favor de estas últimas. Los

ejemplos en el lecho vascular arterial incluyen el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio agudo o de síndrome coronario agudo con aspirina y clopidogrel para prevenir el crecimiento adicional de oclusiones vasculares y en última instancia, provocando una regresión de las oclusiones trombóticas.

- 5 Por tanto, los agentes antitrombóticos se usan ampliamente para la prevención primaria y secundaria (es decir, profilaxis o reducción del riesgo) de trastornos tromboembólicos, así como el tratamiento de un proceso trombótico preexistente. Los fármacos que inhiben la coagulación de la sangre o anticoagulantes son "agentes cruciales para la prevención y el tratamiento de trastornos tromboembólicos" (Hirsh, J. et al., *Blood*, 105:453-463 (2005)).
- 10 Una forma alternativa de iniciar la coagulación es operativa, cuando se expone la sangre a superficies artificiales (por ejemplo, durante la hemodiálisis, cirugía cardiovascular con "circulación extracorpórea", injerto de vasos, septicemia bacteriana), sobre superficies celulares, receptores celulares, restos celulares, ADN, ARN y matrices extracelulares. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción por la superficie del factor XII da lugar a un cambio conformacional en la molécula del factor XII, facilitando de este modo la activación a moléculas de factor XII
- 15 proteolíticas activas (factor XIIa y factor XII<sub>f</sub>). El factor XIIa (o XII<sub>f</sub>) tiene una serie de proteínas diana, incluyendo la precalicreína plasmática y el factor XI. La calicreína plasmática en su forma activa también activa al factor XII, lo que ocasiona una amplificación de la activación por contacto. Como alternativa, la serina proteasa protilcarboxilpeptidasa puede activar a la calicreína plasmática en complejo con el cininógeno de elevado peso molecular en un complejo multiproteína formado sobre la superficie de células y matrices (Shariat-Madar et al., *Blood*, 108:192-199 (2006)). La
- 20 activación por contacto es un proceso mediado por la superficie responsable en parte de la regulación de la trombosis y la inflamación y está mediada, al menos en parte, por vías fibrinolíticas, de complemento, de cininógeno/cinina y otras humorales y celulares (para una revisión, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostasis and Thrombosis*, págs. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, págs. 105-128 (1998)). La relevancia biológica del sistema de activación por contacto para las
- 25 enfermedades tromboembólicas está soportada por el fenotipo de los ratones con deficiencia del factor XII. Más específicamente, los ratones con deficiencia del factor XII estaban protegidos frente a la oclusión vascular trombótica en varios modelos de trombosis, así como en modelos de ictus y el fenotipo de los ratones con deficiencia del factor XII era idéntico a los ratones con deficiencia del factor XI (Renne et al., *J. Exp. Med.*, 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., *J. Exp. Med.*, 203:513-518 (2006)). El hecho de que el factor XI se encuentre aguas abajo del factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de los ratones con deficiencia de XII y XI sugiere que el sistema de activación por
- 30 contacto podría tener un papel crucial en la activación del factor XI *in vivo*.

El factor XI es un zimógeno de una serina proteasa similar a la tripsina y está presente en el plasma a una concentración relativamente baja. La activación proteolítica en un enlace R369-I370 interno proporciona una cadena pesada (369 aminoácidos) y una cadena ligera (238 aminoácidos). Este último contiene una tríada catalítica típica de tipo tripsina (H413, D464 y S557). Se cree que la activación del factor XI por la trombina se produce en las superficies con carga negativa, más probablemente en la superficie de las plaquetas activadas. Las plaquetas contienen sitios

35 específicos de alta afinidad (0,8 nM) (130-500/plaqueta) para el factor XI activado. Después de la activación, el factor XIa permanece unido a la superficie y reconoce al factor IX como su sustrato macromolecular normal. (Galiani, D., *Trends Cardiovasc. Med.*, 10:198-204 (2000)).

Además de los mecanismos de activación por retroalimentación descritos anteriormente, la trombina activa al inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI), una carboxipeptidasa plasmática que escinde los restos de lisina y arginina C-terminales en la fibrina, reduciendo la capacidad de la fibrina para potenciar la activación del plasminógeno dependiente del activador de plasminógeno de tipo tisular (tPA). En presencia de anticuerpos para FXIa, puede

45 producirse más rápidamente la lisis del coágulo independientemente de la concentración de TAFI. (Bouma, B.N. et al., *Thromb. Res.*, 101:329-354 (2001)). Por tanto, se espera que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y fibrinolíticos.

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

55 Además, los anticuerpos bloqueantes de la función contra factor XI humano, con reactividad cruzada con babuino, protegen frente a la trombosis de derivación arterial - venosa en babuinos (Gruber et al., *Blood*, 102:953-955 (2003)). También se han divulgado pruebas de un efecto antitrombótico para inhibidores de molécula pequeña del factor XIa en la Publicación de Patente publicada de los Estados Unidos n.º 2004/0180855 A1. En conjunto, estos estudios sugieren que el uso como diana del factor XI reducirá la propensión a las enfermedades trombóticas y

60 tromboembólicas.

Las pruebas genéticas indican que el factor XI no es necesario para una homeostasia normal, lo que implica que el mecanismo del factor XI tiene un perfil de seguridad superior en comparación con los mecanismos antitrombóticos de competición. A diferencia de la hemofilia A (deficiencia de factor VIII) o la hemofilia B (deficiencia de factor IX), las

65 mutaciones en el gen del factor XI que provocan deficiencia del factor XI (hemofilia C) dan como resultado una diátesis de sangrado de leve a moderada caracterizada principalmente por una hemorragia posoperatoria o postraumática, pero



rara vez espontánea. El sangrado posoperativo se produce principalmente en tejidos con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, la cavidad oral y el sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican de manera fortuita por una prolongación preoperativa de la aPTT (sistema intrínseco) sin ningún tipo de antecedentes de sangrado.

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

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

Además, se prefiere hallar nuevos compuestos con una actividad mejorada en ensayos de coagulación *in vitro*, en comparación con inhibidores de serina proteasa conocidos, tales como los ensayos de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) o de tiempo de protrombina (PT). (para una descripción de los ensayos de aPTT y PT véase, Goodnight, S.H. et al., "Screening Tests of Hemostasis", *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*, 2.ª Edición, págs. 41-51, McGraw-Hill, Nueva York (2001)).  
30

También es deseable y preferible hallar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los inhibidores de serina proteasa conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplos y no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, semivida y eliminación; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que reducen las características de concentración sanguínea de pico a valle; (e) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (f) factores que reducen la posibilidad de interacciones clínicas entre fármacos; (g) factores que reducen el potencial de efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) factores que mejoran los costes o la factibilidad de fabricación.  
35  
40

Los estudios preclínicos demostraron efectos antitrombóticos significativos de los inhibidores de molécula pequeña del factor XIa en modelos de conejo y rata de trombosis arterial, a dosis que preservaron la hemostasia. (Wong P.C. et al., *American Heart Association Scientific Sessions*, Resumen N.º 6118, 12-15 de noviembre de 2006; Schumacher, W. et al., *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3 (Supl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., *European Journal of Pharmacology*, 167-174 (2007)). Además, se observó que la prolongación *in vitro* de la aPTT por los inhibidores específicos de XIa es un buen factor de predicción de la eficacia en los presentes modelos de trombosis. Por tanto, puede usarse la prueba de la aPTT *in vitro* como subrogado para la eficacia *in vivo*.  
45  
50

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

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.  
55

Como se usa en el presente documento, "profilaxis" es el tratamiento protector frente a una patología para reducir y/o minimizar el riesgo y/o reducir el riesgo de recurrencia de una patología mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o de un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. Los pacientes pueden seleccionarse para terapia profiláctica basándose en factores que se sabe que incrementan el riesgo o que sufren una patología clínica en comparación con la población general. Para tratamiento profiláctico, las afecciones de la patología pueden o no haberse manifestado aún. El tratamiento "profiláctico" puede dividirse en (a) profilaxis primaria y (b) profilaxis secundaria. La profilaxis primaria se define como el tratamiento para reducir o minimizar el riesgo de un estado patológico en un paciente que no ha presentado todavía un estado patológico clínico, mientras que la profilaxis secundaria se define como minimizar o reducir el riesgo de recurrencia o de una segunda aparición del mismo estado patológico clínico o uno similar.  
60  
65

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

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

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

20 La expresión "trastornos tromboembólicos", tal como se usa en el presente documento, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos o trastornos tromboembólicos cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica. La expresión "trastornos tromboembólicos", tal como se usa en el presente documento, también incluye trastornos específicos seleccionados entre, pero sin limitación, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio o recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis como resultado de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, pero sin limitación: válvulas prostéticas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, endoprótesis vasculares, oxigenadores sanguíneos, derivaciones, puertos de acceso vascular, dispositivos de asistencia ventricular y corazones o cámaras cardíacas artificiales e injertos de vasos. Los procedimientos incluyen, pero sin limitación: derivación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otra realización, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

40 En otra realización, la presente invención se refiere al tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis como resultado de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa, fibrilación auricular y trombosis a causa de implantes y dispositivos médicos.

50 En otra realización, la presente invención se refiere a la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis como resultado de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención se refiere a la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa y trombosis a causa de implantes y dispositivos médicos.

60 En otra realización, la presente invención se refiere a la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio recurrente, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis como resultado de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención se refiere a la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, fibrilación auricular y trombosis venosa.

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

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

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

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

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

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

30 La trombosis se ha asociado con una serie de tipos de tumores, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, neoplasias malignas gastrointestinales y linfoma de Hodgkin o no Hodgkin. Estudios recientes sugieren que la frecuencia del cáncer en pacientes con trombosis refleja la frecuencia de un tipo de cáncer concreto en la población general (Levitan, N. et al., *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., *JAMA*, 293(6):715-722 (2005)). Por lo tanto, los cánceres más comunes asociados con trombosis en hombres son el cáncer de próstata, colorrectal, cerebral y de pulmón y en mujeres, son el cáncer de mama, de ovario y de pulmón. La tasa de tromboembolia venosa (VTE) observada en los pacientes con cáncer es significativa. Las diversas tasas de VTE entre diferentes tipos de tumor están muy probablemente relacionadas con la selección de la población de pacientes. Los pacientes de cáncer en riesgo de trombosis pueden tener cualquier o todos los factores de riesgo a continuación: (i) el estadio del cáncer (es decir, presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) cirugía y terapias contra el cáncer, incluyendo quimioterapia y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por lo tanto, es práctica común en la técnica administrar heparina o heparina de bajo peso molecular a pacientes que tienen tumores avanzados para prevenir trastornos tromboembólicos. La FDA ha aprobado para estas indicaciones una serie de preparaciones de bajo peso molecular.

45 Principalmente, hay tres situaciones clínicas cuando se toma en consideración la prevención de la VTE en un paciente con cáncer: (i) el paciente se encuentra encamado durante periodos de tiempo prolongados; (ii) el paciente ambulatorio está recibiendo quimioterapia o radiación; y (iii) el paciente tiene implantado un catéter venoso central permanente. La heparina no fraccionada (UFH) y la heparina de bajo peso molecular (LMWH) son agentes anti-trombóticos eficaces en pacientes con cáncer que se someten a cirugía. (Mismetti, P. et al., *British Journal of Surgery*, 88:913-930 (2001)).

#### A. Ensayos *in vitro*

55 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de coagulación XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, calicreína plasmática, trombina, quimi tripsina o tripsina puede determinarse usando una serina proteasa relevante purificada, respectivamente y un sustrato sintético adecuado. Se midió la velocidad de la hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico por la serina proteasa relevante tanto en ausencia como en presencia de compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato dio como resultado la liberación de pNA (*para*-nitroanilina), que se monitorizó espectrofotométricamente midiendo el aumento en la absorbancia a 405 nm o la liberación de AMC (amino metilcoumarina), que se monitorizó espectrofluorométricamente midiendo el aumento en la emisión a 460 nm con excitación a 380 nm. Una reducción en la absorbancia o un cambio en la fluorescencia en presencia de inhibidor indica inhibición enzimática. Dichos métodos son conocidos por los expertos en la materia. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante de inhibición,  $K_i$ .

65 Las determinaciones del factor XIa se efectuaron en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM y PEG 8000 al 0,1% (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific). Las determinaciones se efectuaron usando

factor Xla humano purificado a una concentración final de 25-200 pM (Haematologic Technologies) y el sustrato sintético S-2366 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX® o AnaSpec) a una concentración de 0,0002-0,001 M.

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

10 Las determinaciones del factor IXa se efectuaron en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro de sodio 0,1 M, Refludan (Berlex) 0,0000001 M, base TRIS 0,05 M y PEG 8000 al 0,5 % a un pH de 7,4. El Refludan se añadió para inhibir pequeñas cantidades de trombina en las preparaciones comerciales de factor IXa humano. Las determinaciones se efectuaron usando factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración final de ensayo de 20-100 nM y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefafuor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0,0004-0,0005 M.

15 Las determinaciones de factor Xa se efectuaron en tampón de fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro de sodio 0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se efectuaron usando factor Xa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración final de ensayo de 150-1000 pM y el sustrato sintético S-2222 (Bz-Ile-Glu (gamma-OMe, 50 %)-Gly-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) a una concentración de 0,0002-0,00035 M.

20 Las determinaciones del factor XIIa se efectuaron en tampón HEPES 0,05 M a pH 7,4 que contenía NaCl 0,145 M, KCl 0,05 M y PEG 8000 al 0,1 %. Las determinaciones se efectuaron usando factor XIIa humano purificado a una concentración final de 4 nM (American Diagnostica) y el sustrato sintético SPECTROZYME® n.º 312 (H-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA.2AcOH; American Diagnostica) a una concentración de 0,00015 M.

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

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

35 Las determinaciones de quimiotripsina se efectuaron en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM y PEG 8000 al 0,1% (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific). Las determinaciones se efectuaron usando quimiotripsina humana purificada a una concentración final de 0,2-2 nM (Calbiochem) y el sustrato sintético S-2586 (Metoxi-Succinil-Arg-Pro-Tyr-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0005-0,005 M.

40 Las determinaciones de tripsina se efectuaron en tampón de fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro de sodio 0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se efectuaron usando tripsina humana purificada (Sigma) a una concentración final de ensayo de 0,1-1 nM y el sustrato sintético S-2222 (Bz-Ile-Glu (gamma-OMe, 50 %)-Gly-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0005-0,005 M.

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

55 
$$(V_{m\acute{a}x} \cdot S)/(K_m + S)$$

$$(V_o - V_s)/V_s = I/(K_i \cdot (1 + S/K_m))$$

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

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

y

65 
$$K_i = CI_{50}/(1 + S/K_m)$$

para un inhibidor competitivo donde:

- $v_0$  es la velocidad del control en ausencia de inhibidor;
- $v_s$  es la velocidad en presencia de inhibidor;
- 5  $V_{\text{máx}}$  es la velocidad de reacción máxima;
- $I$  es la concentración del inhibidor;
- $A$  es la actividad mínima restante (normalmente bloqueada en cero);
- $B$  es la actividad máxima restante (normalmente bloqueada a 1,0);
- $n$  es el coeficiente de Hill, una medida del número y la cooperatividad de los sitios de unión al inhibidor potenciales;
- 10  $CI_{50}$  es la concentración de inhibidor que produce una inhibición del 50 % en las condiciones de ensayo;
- $K_i$  es la constante de disociación del complejo enzima:inhibidor;
- $S$  es la concentración de sustrato; y  $K_m$  es la constante de Michaelis para el sustrato.

- 15 La selectividad de un compuesto puede evaluarse tomando la relación del valor de  $K_i$  para una proteasa dada con el valor de  $K_i$  para la proteasa de interés (es decir, la selectividad por FXIa frente a la proteasa P =  $K_i$  para la proteasa P /  $K_i$  para FXIa). Se considera que los compuestos con relaciones de selectividad >20 son selectivos.

- 20 Puede determinarse la eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación usando un ensayo de coagulación convencional o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación plasmática en presencia de inhibidor es indicativo de anticoagulación. El tiempo de coagulación relativo es el tiempo de coagulación en presencia de un inhibidor dividido entre el tiempo de coagulación en ausencia de un inhibidor. Los resultados de este experimento pueden expresarse como  $CI_{1,5x}$  o  $CI_{2x}$ , la concentración de inhibidor requerida para aumentar el tiempo de coagulación en 1,5 veces o 2 veces, respectivamente, en relación con el tiempo de coagulación en ausencia del inhibidor. La  $CI_{1,5x}$  o  $CI_{2x}$  se obtiene mediante interpolación lineal a partir de gráficas de tiempo de coagulación relativo frente a la concentración de inhibidor usando concentraciones de inhibidor que abarcan la  $CI_{1,5x}$  o  $CI_{2x}$ .

- 25 Los tiempos de coagulación se determinan usando plasma humano normal citrado así como plasma obtenido de una serie de especies de animales de laboratorio (por ejemplo, rata o conejo). Se diluye un compuesto en plasma comenzando con una solución madre de DMSO 10 mM. La concentración final de DMSO es menor del 2 %. Los ensayos de coagulación de plasma se efectúan en un analizador de coagulación automatizado (Sysmex, Dade-Behring, Illinois). De manera similar, pueden determinarse los tiempos de coagulación de especies de animales de laboratorio o seres humanos a los que se hayan dosificado los compuestos de la invención.

- 35 El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) se determina usando ACTIN® FSL (Dade-Behring, Illinois) siguiendo las instrucciones en el prospecto adjunto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se añade ACTIN® FSL (0,05 ml) al plasma y se incuba durante un periodo adicional de 2 a 5 minutos. Se añade cloruro de calcio (25 mM, 0,05 ml) a la reacción para que se inicie la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade cloruro de calcio hasta que se detecta un coágulo.

- 40 El tiempo de protrombina (PT) se determina usando tromboplastina (tromboplastina C Plus o Innovin®, Dade-Behring, Illinois) siguiendo las instrucciones en el prospecto adjunto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se añade tromboplastina (0,1 ml) al plasma para que se inicie la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade tromboplastina hasta que se detecta un coágulo. Los ejemplos representados divulgados a continuación se probaron en el ensayo de factor XIa descrito anteriormente y se observó que tenían actividad inhibitoria del factor XIa. Se observó un intervalo de actividad inhibitoria de factor XIa (valores de  $K_i$ ) de  $\leq 10 \mu\text{M}$  (10000 nM).

#### B. Ensayos *in vivo*

- 50 Puede determinarse la eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos usando modelos de trombosis relevantes *in vivo*, incluyendo modelos de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente *in vivo* y modelos de trombosis por derivación arteriovenosa en conejos *in vivo*.

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

- 55 El modelo ECAT de conejo, descrito por Wong et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 295:212-218 (2000)), se puede usar en este estudio. Se anestesia con ketamina a ratones (New Zealand White macho (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos agentes anestésicos se administran según sea necesario. Se coloca una sonda de flujo electromagnético en un segmento de una arteria carótida para monitorizar el flujo sanguíneo. Se administrarán los agentes de ensayo o vehículo (i.v., i.p., s.c. o por vía oral) antes o después del inicio de la trombosis. El tratamiento farmacológico antes de iniciar la trombosis se usa para modelar la capacidad de los agentes de ensayo para prevenir y reducir el riesgo de formación de trombos, mientras que la dosificación después del inicio se usa para modelar la capacidad para tratar una enfermedad trombótica existente. La formación del trombo se induce mediante estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 min a 4 mA usando un electrodo bipolar externo de acero inoxidable. El flujo sanguíneo de la arteria carótida se mide de manera continua durante un periodo de 90 min para monitorizar la oclusión inducida por el trombo. Se calcula el flujo sanguíneo carotídeo a lo largo de 90 min mediante la regla trapezoidal.

Después, se determina el flujo carotídeo medio a lo largo de 90 min convirtiendo el flujo carotídeo a lo largo de 90 min en el porcentaje del flujo sanguíneo carotídeo total de control, que podría ser el resultado en caso de haberse mantenido el flujo sanguíneo continuo durante 90 min. Las  $DE_{50}$  (dosis que aumentó el flujo carotídeo medio a lo largo de 90 min al 50 % del control) de los compuestos se estiman mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de  $E_{máx}$  sigmoidal de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

b. Modelo de trombosis por derivación arteriovenosa (AV) en conejos *in vivo*

El modelo de derivación AV de conejo, descrito por Wong et al. (Wong, P.C. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 292:351-357 (2000)), se puede usar en este estudio. Se anestesia con ketamina a ratones New Zealand White macho (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos agentes anestésicos se administran según sea necesario. Se aíslan y cateterizan la arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral. Se conecta un dispositivo de derivación AV relleno de suero salino entre las cánulas de la arteria femoral y la vena femoral. El dispositivo de derivación AV consiste en una pieza externa de tubo Tygon (longitud = 8 cm; diámetro interno = 7,9 mm) y una pieza interna de tubo (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). La derivación AV también contiene un filamento de seda 2-0 de 8 cm de longitud (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye desde la arteria femoral a través de la derivación AV al interior de la vena femoral. La exposición del flujo de sangre a un filamento de seda induce la formación de un trombo significativo. Cuarenta minutos después, se desconecta la derivación y se pesa el filamento de seda recubierto con el trombo. Se administrarán los agentes de ensayo o vehículo (i.v., i.p., s.c. o por vía oral) antes de la apertura de la derivación AV. El porcentaje de inhibición de la formación de trombos se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores de  $DI_{50}$  (dosis que produce una inhibición del 50 % de la formación de trombos) se estiman mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de  $E_{máx}$  sigmoidal de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

Puede demostrarse el efecto antiinflamatorio de estos compuestos en un ensayo de extravasación de colorante azul de Evans usando ratones deficientes para inhibidor de C1-esterasa. En este modelo, se administra a los ratones un compuesto de la presente invención, el colorante azul de Evans se inyecta a través de la vena caudal y se determina la extravasación del colorante azul por medios espectrofotométricos a partir de extractos de tejido.

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

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

#### V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

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

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas farmacéuticas. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se formulan de

acuerdo con diversos factores que están dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el sujeto al cual se va a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos excipientes pueden incluir diversos ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de excipientes adecuados, farmacéuticamente aceptables, y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18.<sup>a</sup> Edición (1990).

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

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

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

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

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

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también a polímeros adecuados como vehículos farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol u óxido de polietilén-polilisina sustituido con restos palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros

biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxitútrico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos. Las dispersiones sólidas también se denominan dispersiones en estado sólido. En algunas realizaciones, se formula cualquier compuesto descrito en el presente documento en forma de una dispersión secada por nebulización (SDD). Una SDD es una dispersión molecular amorfa monofásica de un fármaco en una matriz polimérica. Es una solución sólida preparada disolviendo el fármaco y un polímero en un disolvente (por ejemplo, acetona, metanol o similares) y secando la solución por nebulización. El disolvente se evapora rápidamente de las microgotas, solidificando rápidamente la mezcla de polímero y fármaco, atrapando el fármaco en forma amorfa en forma de una dispersión molecular amorfa.

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

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

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

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

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

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

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

En los casos donde los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente trombolítico, una dosis diaria puede ser normalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 miligramos del compuesto de la presente invención, por kilogramo de peso corporal del paciente y, en el caso de los agentes trombolíticos, la dosis habitual del agente trombolítico cuando se administra solo puede reducirse en aproximadamente un 50-80 % cuando se administra con un compuesto de la presente invención.

En particular cuando se proporcionan en forma de dosis unitaria, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando se combinan el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico en una sola dosis unitaria, se formulan de tal forma que aunque se combinen los principios activos en una sola dosis unitaria, se minimiza el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de tal forma que uno de estos componentes



no se libere en el estómago, sino que se libera en el intestino. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede además recubrirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produce únicamente en el

5 intestino. Otra estrategia más podría implicar formular un producto combinado en el que el primer componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados, tal como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico tiene como función formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

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

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

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

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

35 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en donde el agente terapéutico adicional es un agente anti-hipertensivo seleccionado entre inhibidores de ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor beta-adrenérgico, antagonistas de receptor ETA, antagonistas duales del receptor ETA/AT-1, inhibidores de renina (aliskiren) e inhibidores de vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado entre inhibidores de IKur, un anticoagulante seleccionado entre inhibidores de trombina, activadores de antitrombina-III, activadores de cofactor II de heparina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de caliceína, antagonistas del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa e inhibidores del factor Xa o un agente antiplaquetario seleccionado entre bloqueantes de GPIIb/IIIa, bloqueantes de GPIb/IX, antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), antagonistas del receptor 4 activado por proteasa (PAR-4), antagonistas del receptor EP3 de prostaglandina E2, antagonistas de receptor de colágeno, inhibidores de la fosfodiesterasa III, P2Y<sub>1</sub>, antagonistas de receptores, antagonistas de P2Y<sub>12</sub>, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa-1 y aspirina o una combinación de los mismos.

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

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

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

60

pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos que pueden administrarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, anticoagulantes, agentes anti-trombina, agentes antiplaquetarios, fibrinolíticos, agentes hipolipidémicos, agentes antihipertensivos y agentes anti-isquémicos.

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

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de las plaquetas), tal como se usa en el presente documento, indica agentes que inhiben la función de las plaquetas, por ejemplo, inhibiendo la agregación, la adhesión o la secreción del contenido granular de las plaquetas. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos, tales como acetaminofeno, aspirina, codeína, diclofenaco, doxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfipirazona, sulindaco y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. De entre los AINE, se prefieren la aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y el piroxicam. Otros agentes inhibidores de las plaquetas incluyen antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, tirofibrán, eptifibratida, abciximab e integrelina), antagonistas del receptor de tromboxano-A<sub>2</sub> (por ejemplo, ifetroban), inhibidores de la tromboxano-A-sintetasa, inhibidores de la fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol) e inhibidores de PDE-V (tales como sildenafil), antagonistas del receptor 1 activado por proteasas (PAR-1) (por ejemplo, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831) y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, son antagonistas del receptor de ADP (adenosín difosfato), preferentemente, antagonistas de los receptores prurinérgicos P<sub>2</sub>Y- y P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>, prefiriéndose especialmente P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>. Los antagonistas del receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> preferidos incluyen clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor y cangrelor y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La ticlopidina y el clopidogrel son también compuestos preferidos ya que se sabe que cuando se usan, son menos dañinos para el tracto gastrointestinal que la aspirina. El clopidogrel es un agente aún más preferido.

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

La expresión inhibidores de trombina (o agentes anti-trombina), tal como se usa en el presente documento, indica inhibidores de la serina proteasa, trombina. Al inhibir la trombina, se interrumpen diversos procesos mediados por trombina, tales como la activación plaquetaria mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas y/o la secreción del contenido de gránulos de plaquetas, incluida la serotonina) y/o la formación de fibrina. Los expertos en la materia conocen una serie de inhibidores de trombina y estos inhibidores se contemplan para su uso en combinación con los presentes compuestos. Dichos inhibidores incluyen, pero sin limitación, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatrobán, dabigatrán, AZD-0837 y aquellos divulgados en los documentos WO 98/37075 y WO 02/044145 y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados de boroarginina y los boropéptidos incluyen derivados de *N*-acetilo y peptídicos del ácido borónico, tales como derivados C-terminales de ácido  $\alpha$ -aminoborónico de la lisina, ornitina, arginina, homoarginina y los correspondientes análogos de isotiouronio de los mismos. El término hirudina, tal como se usa en el presente documento, incluye derivados o análogos adecuados de la hirudina, citados en el presente documento como hirulogos, tales como disulfatohirudina.

La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), tal como se usa en el presente documento, indica agentes que lisan los coágulos de sangre (trombos). Dichos agentes incluyen activador de plasminógeno tisular (TPA, natural o recombinante) y formas modificadas del mismo, anistreplasa, urocinasa, estreptocinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de la trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa y XIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores de inhibidores del activador de plasminógeno tisular), inhibidores de TAFI activado, inhibidores de alfa-2-antiplasmina y complejo de plasminógeno anisoilado-activador de estreptocinasa, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término anistreplasa, como se usan en el presente documento, se refiere a complejo de plasminógeno anisoilado-activador de estreptocinasa, como se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea n.º 028.489, cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia. El término urocinasa, como se usan en el presente documento, pretende indicar urocinasa de cadena dual o única, citándose esta última también en el presente documento como prourocinasa.

Los ejemplos de agentes reductores del colesterol/lípidos adecuados y de terapias para el perfil lipídico para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y otras estatinas),  
5 moduladores de la actividad de receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (por ejemplo, HOE-402, inhibidores de PCSK9), secuestrantes del ácido biliar (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico o derivados del mismo (por ejemplo, NIASPAN®), moduladores de GPR109B (receptor del ácido nicotínico), derivados de ácido fenofibrato (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y otros moduladores de los receptores  
10 activados por proliferador de peroxisomas (PPAR) alfa, moduladores de PPARdelta (por ejemplo, GW-501516), moduladores de PPARgamma (por ejemplo, rosiglitazona), compuestos que tienen múltiples funcionalidades para modular las actividades de diversas combinaciones de PPAR alfa, PPAR gamma y PPAR delta, probucol o derivados del mismo (por ejemplo, AGI-1067), inhibidores de la absorción de colesterol y/o inhibidores del transportador de tipo Niemann-Pick C1 (por ejemplo, ezetimibe), inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414), inhibidores de escualeno sintasa y/o inhibidores de escualeno epoxidasa o mezclas de los mismos, acil coenzima A: inhibidores de la colesterol aciltransferasa (ACAT) 1, inhibidores de ACAT2, inhibidores  
15 duales de ACAT1/2, inhibidores del transporte de ácidos biliares del íleon (o inhibidores del transporte de ácidos biliares codependiente de sodio apical), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos, moduladores del receptor X hepático (LXR) alfa, moduladores de LXR beta, moduladores duales de LXR alfa/beta, moduladores de FXR, ácidos grasos omega 3 (por ejemplo, 3-PUFA), estanoles vegetales y/o ésteres de ácidos grasos de estanoles vegetales (por ejemplo, éster de sitoestanol usado en la margarina BENECOL®), inhibidores de la lipasa  
20 endotelial y miméticos funcionales de HDL que activan el transporte inverso de colesterol (por ejemplo, derivados de apoAI o miméticos de péptidos de apoAI).

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

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

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

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, se pretende  
50 que un artículo de fabricación incluya, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que afirma que puede usarse la composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio (tal como se ha definido anteriormente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede  
55 usarse en combinación (como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.  
60

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

El segundo recipiente es uno usado para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Algunos ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente mediante cinta, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente fijado.

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

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

## VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por cualquier método disponible para los expertos en la materia de la química orgánica (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Los esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia métodos diferentes para preparar los compuestos de la presente invención. Además, las diversas etapas en las síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para dar el compuesto o los compuestos deseados.

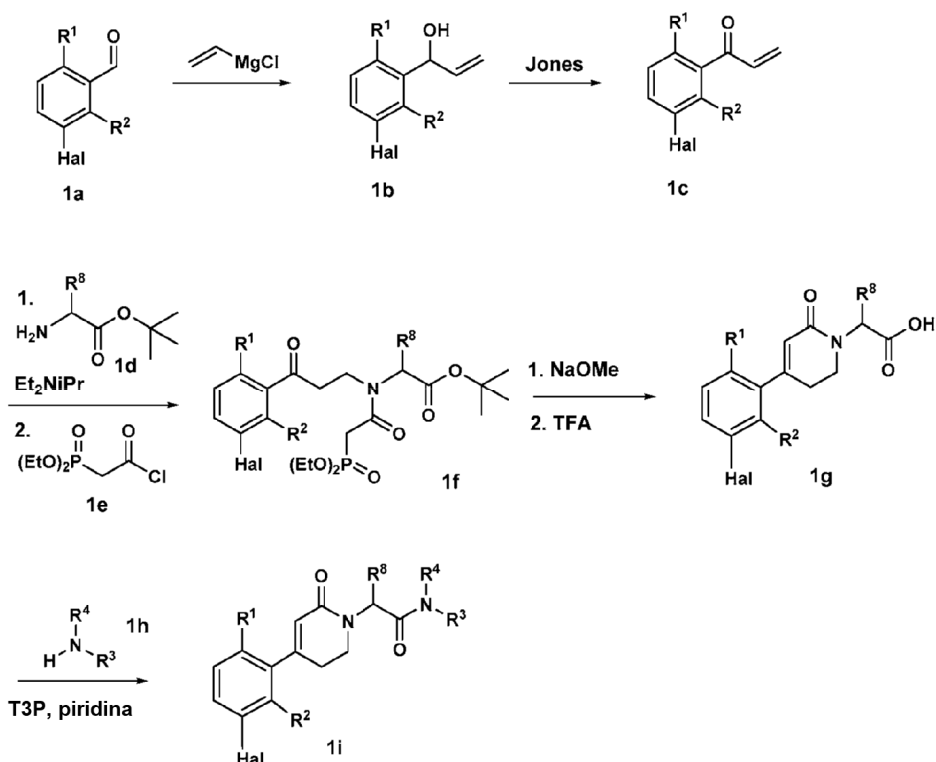
Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de intermedios y ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse por técnicas conocidas por un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

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la materia de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una fuente autorizada que describe las muchas alternativas para el experto capacitado es Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, Wiley-Interscience (2006)).

Los compuestos de dihidropiridona representativos de esta invención se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1. Comenzando a partir del aldehído **1a**, la adición de vinilo de Grignard (que produce alcohol alílico **1b**) seguida de oxidación, da vinil cetona **1c**. La adición de Michael de las aminas adecuadamente sustituidas **1d** seguido de acilación con **1e** proporciona los compuestos **1f**. La ciclación de **1f** con base proporciona la dihidropiridona y luego la desprotección con TFA en DCM produce los intermedios de ácido carboxílico **1g**. El acoplamiento de los intermedios de ácido carboxílico **1g** con aminas adecuadamente sustituidas **1h** da **1i**.

Esquema 1

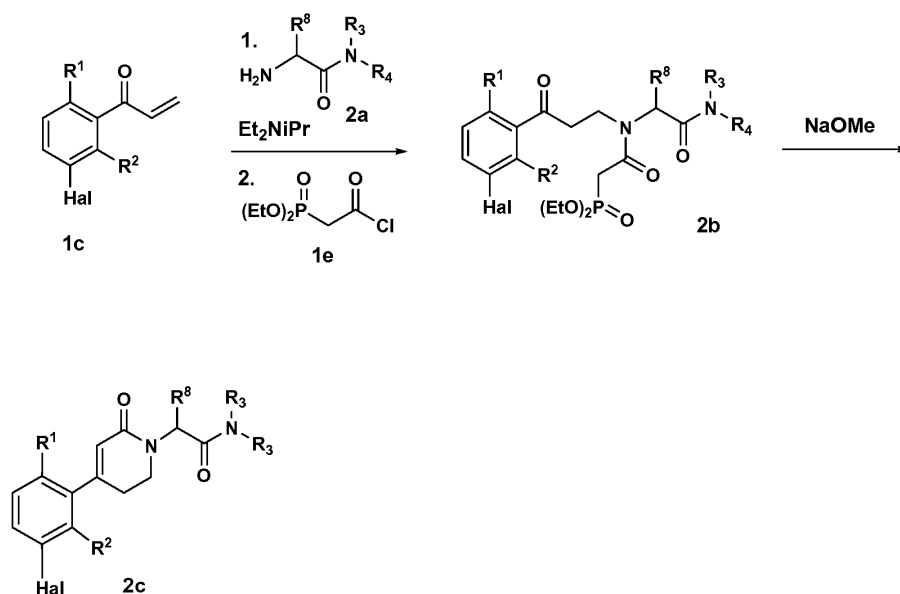


5

Como alternativa, también se puede acceder a los compuestos de esta invención mediante el método descrito en el esquema 2. El acoplamiento de la enona **1c** con un amino amida intermedio apropiadamente sustituido **2a** (que se puede obtener mediante el acoplamiento de un Boc-aminoácido apropiado de esta invención con una amina) seguido de la condensación del intermedio resultante con cloruro de dietilfosforilacetilo **1e** proporcionará el intermedio **2b**. El tratamiento de **2b** con  $\text{NaOMe}$  en metanol proporcionará compuestos de esta invención, tales como **2c**. En los casos en donde  $\text{R}^3$  contiene un éster t-butílico en **2c**, el éster t-butílico puede desprotegerse con TFA para dar los derivados de ácido carboxílico de esta invención. En los casos en donde  $\text{R}^3$  contiene un éster metílico en **2c**, el éster metílico puede hidrolizarse para dar derivados de ácido carboxílico adicionales de esta invención. Los ácidos carboxílicos también pueden acoplarse con aminas apropiadamente sustituidas para proporcionar otros compuestos de amida de esta invención.

15

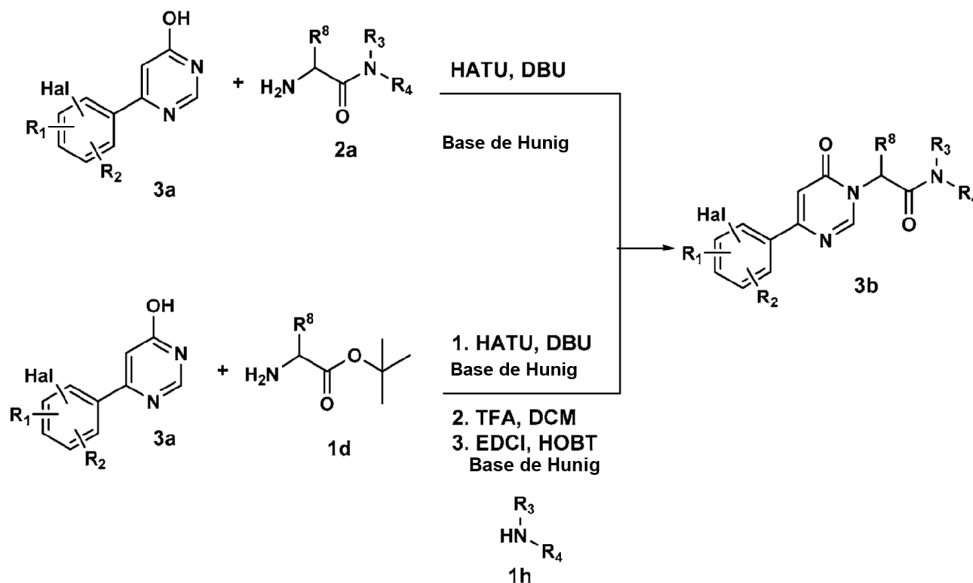
Esquema 2



Los compuestos representativos de pirimidinona que contienen **3b** de esta invención se pueden preparar por condensación de  $\alpha$ -aminoamidas **2a** adecuadamente sustituidas o de  $\alpha$ -aminoésteres **1d** adecuadamente sustituidos con pirimidinoles **3a** adecuadamente sustituidos en presencia de HATU, DBU y base de Hunig como se muestra en el esquema 3. En los casos en donde se usa un éster en la etapa de acoplamiento para proporcionar el derivado de pirimidinona, estos pueden desprotegerse mediante TFA o hidrolizarse al ácido carboxílico que después puede acoplarse con aminas adecuadamente sustituidas **1h** para proporcionar compuestos adicionales, tales como **3b** de esta invención. Esta metodología se puede hacer en un formato de biblioteca en el que se puede acceder fácilmente a los compuestos de esta invención.

10

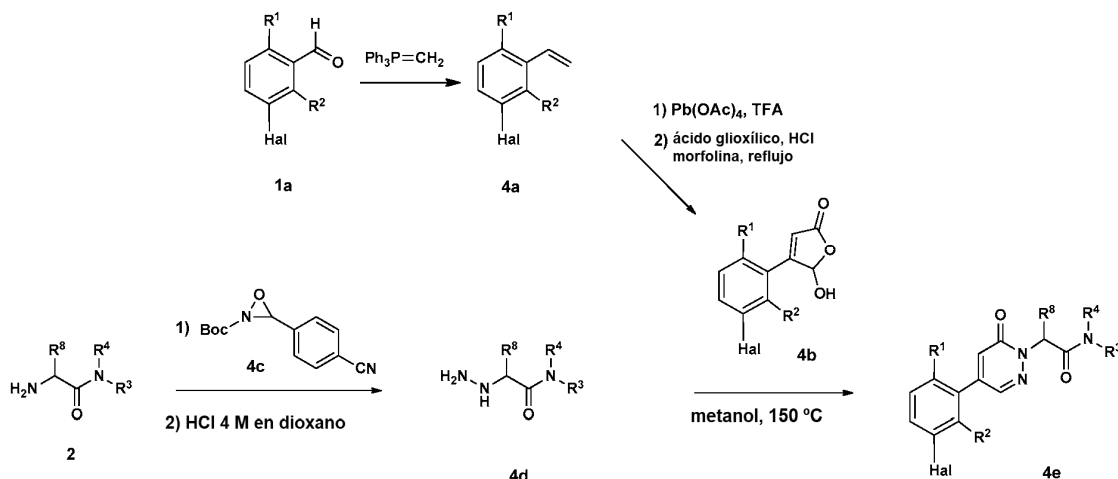
Esquema 3



15 Los compuestos de piridazinona representativos de esta invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema 4. Usando un procedimiento modificado descrito por Vidal (Chem. Eur. J., 1997, 3(10), 1691), las aminas **2a** adecuadamente sustituidas pueden hacerse reaccionar con oxaziridina **4c** para dar el derivado de hidrazina protegido con Boc. La desprotección con TFA en diclorometano o HCl 4 M en dioxano proporciona hidrazina **4d**. La condensación de la hidrazina **4d** y una hidroxilfuranona sustituida de manera adecuada **4b** en metanol a temperaturas elevadas proporciona la piridazinona **4e**. Pueden prepararse derivados de hidroxilfuranona sustituidos adecuados **4d** en dos etapas a partir del estireno **4a** de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por van Niel (J. Med. Chem., 2005, 48, 6004). El estireno **4a** también puede oxidarse con tetraacetato de plomo en TFA para dar el correspondiente derivado de acetaldehído seguido de condensación con ácido glioxílico en presencia de morfolina y ácido clorhídrico a elevadas temperaturas proporcionará **4b**.

25

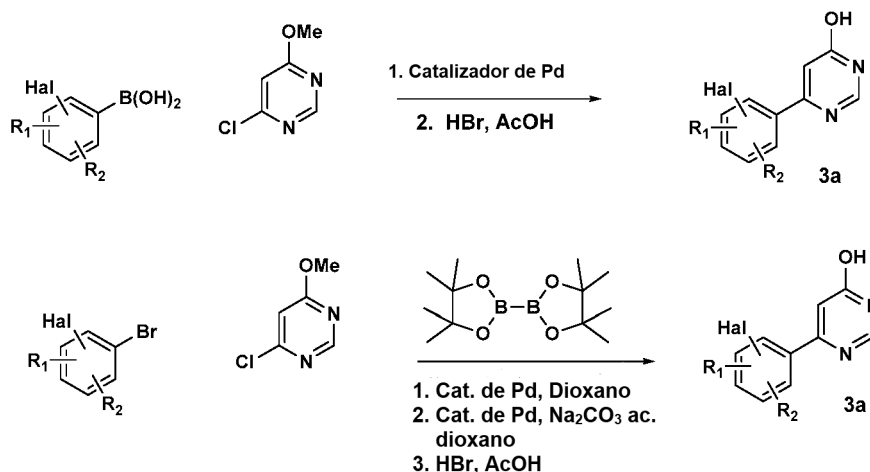
Esquema 4



Los intermedios de pirimidinol de esta invención pueden prepararse mediante los métodos mostrados en el esquema 5. El acoplamiento de la metoxicloropirimidina con un ácido arilborónico apropiado seguido de la desprotección del grupo metoxi debería proporcionar intermedios adicionales, tales como los **3a** que pueden usarse adicionalmente para preparar compuestos de esta invención. En los casos en donde el ácido borónico no está disponible, se puede acceder a ellos mediante una reacción catalizada por Pd de un bromuro de arilo apropiado con un pinacol borato seguido de otro acoplamiento de Pd acuoso con metoxicloropirimidina y desprotección con HBr para proporcionar el intermedio **3a**.

10

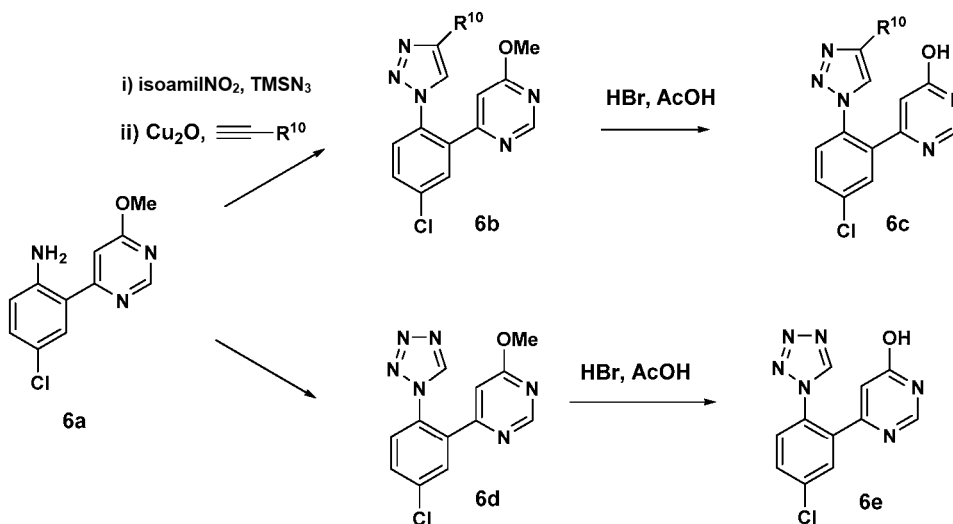
Esquema 5



El Esquema 6 describe la síntesis de derivados de pirimidin-4-ol adecuadamente sustituidos. La anilina **6a** puede convertirse en un triazol **6b** adecuadamente sustituido en una secuencia de dos etapas de un recipiente. De forma específica, la anilina **6a** se convierte en arilazida *in situ* seguido de cicloadición con un alquino adecuadamente sustituido en presencia de un catalizador de cobre, tal como Cu<sub>2</sub>O, para proporcionar **6b**. La desmetilación de **6b**, empleando HBr acuoso a temperatura elevadas, proporciona los derivados de pirimidin-4-ol **6c**. Cuando R<sup>10</sup> es un grupo trimetilsililo, el resto sililo puede convertirse en un cloruro a temperatura elevada con NCS en presencia de gel de sílice. Cuando R<sup>1</sup> es tetrazol, la anilina **6a** puede hacerse reaccionar con trimetoximatano y azida sódica seguido de la desmetilación para dar tetrazol **6e**. Estos derivados de pirimidin-4-ol sustituidos pueden acoplarse como se ha descrito previamente con una α-aminoamida o α-amino éster apropiado para proporcionar los compuestos de esta invención.

25

Esquema 6



La purificación de intermedios y productos finales se realizó a través de cromatografía ya sea de fase normal o inversa. La cromatografía en fase normal se realizó usando cartuchos de SiO<sub>2</sub> preenvasados eluyendo con gradientes de

30

hexanos y EtOAc, DCM y MeOH a menos que se indique otra cosa. La HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo usando columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A (agua al 90 %, MeOH al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (agua al 10 %, MeOH al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (agua al 90 %, ACN al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (agua al 10 %, ACN al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (agua al 98 %, ACN al 2 %, TFA al 0,05 %) y Disolvente B (ACN al 98 %, agua al 2 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm) (o) Sunfire Prep C18 OBD 5u 30x100 mm, gradiente de 25 min de B al 0-100 %. A = H<sub>2</sub>O/ACN/TFA 90:10:0,1. B = ACN/H<sub>2</sub>O/TFA 90:10:0,1

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

Método A: Columna Waters SunFire (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (0,5 ml/min) del Disolvente B al 10-100 % durante 12 min y después Disolvente B al 100 % durante 3 min. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 254 nm).

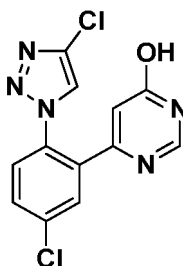
Método B: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a B al 100 %; Flujo: 1,11 ml/min.

Método C: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a B al 100 %; Flujo: 1,11 ml/min.

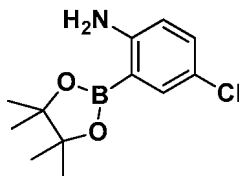
Método D: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeOH:agua con acetato amónico 10 mM; Fase Móvil B: 95:5 de MeOH:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Flujo: 0,5 ml/min.

Método X: Columna Zorbax SB C18 (4,6x75 mm). Se usó elución en gradiente (2,5 ml/min) del Disolvente B al 0-100 % durante 8 min y después Disolvente B al 100 % durante 2 min. El Disolvente A es (agua al 90 %, MeOH al 10 %, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,02 %) y el Disolvente B es (agua al 10 %, MeOH al 90 %, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,02 %, UV 220 nm).

### Intermedio 1. Preparación de 6-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol.

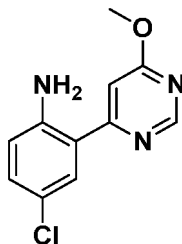


### 1A. Preparación de 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) anilina.



En un vial de microondas de 20 ml se añadió 2-bromo-4-cloroanilina (3 g, 14,53 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,53 g, 21,80 mmol), KOAc (3,66 g, 37,3 mmol), aducto de Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,32 g, 0,44 mmol) y DMSO (9 ml). La suspensión resultante se purgó con N<sub>2</sub>, se tapó y se calentó a 80 °C durante 22 h. La reacción se enfrió a ta. Se añadió agua para disolver las sales, después la reacción se filtró. El sólido restante se suspendió en DCM y el sólido insoluble se filtró. El filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía de fase normal para dar 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,15 g, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 172,3 (M-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J*=8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 4,72 (s a, 2H), 1,34 (s, 12H).

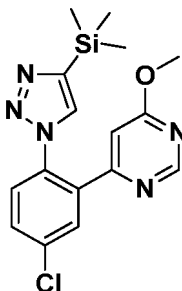


**1B. Preparación de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina.**

- 5 Un RBF que contenía 4-cloro-6-metoxi pirimidina (3,13 g, 21,62 mmol), 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) anilina (7,31 g, 21,62 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,29 g, 21,62 mmol), DME (86 ml), EtOH (10,81 ml) y agua (10,81 ml) se equipó con un condensador. La mezcla se purgó con Ar durante varios min, después se añadió aducto Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,77 g, 2,16 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para dar 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2,86 g, rendimiento del 56,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 236,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 6,67 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,89 (s a, 2H), 4,03 (s, 3H).

**1C. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-fenil}-6-metoxi-pirimidina.**

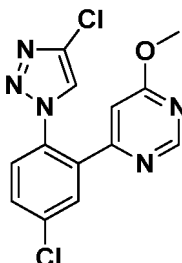
15



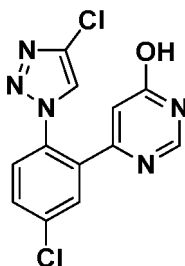
- 20 A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1,5 g, 6,36 mmol) en ACN (90 ml) a 0 °C se le añadió nitrato de 3-metilbutilo (1,28 ml, 9,55 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN<sub>3</sub> (1,26 ml, 9,55 mmol). Se observó desprendimiento de gas. Después de 10 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar hasta ta. Después de 1 h, se añadieron etiltrimetilsilano (2,72 ml, 19,09 mmol) y Cu<sub>2</sub>O (0,09 g, 0,64 mmol) y la reacción se agitó durante un adicional de 1 h. La reacción se repartió entre EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl sat. las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-{5-cloro-2-[4-(trimetil-silil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (2,13 g, 5,92 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 360,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 6,20 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 0,32 - 0,28 (m, 9H).

**1D. Preparación de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina.**

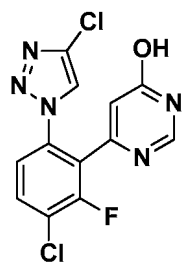
30



- 35 A una solución de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (1,56 g, 4,33 mmol) en ACN (28,9 ml) se le añadieron NCS (2,03 g, 15,17 mmol) y gel de sílice (6,51 g, 108 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después, la reacción se filtró para retirar el gel de sílice y el gel de sílice recogido se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua (2x), salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (0,90 g, rendimiento del 64,5 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 322,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,50 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,52 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

**1E. Preparación de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol.**

- 5 A una solución de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (900 mg, 2,79 mmol) en AcOH (6 ml) se le añadió HBr al 48 % en agua (3 ml, 26,5 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad y después se repartió entre EtOAc y una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y después el residuo se purificó por cromatografía de fase normal para dar un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en Et<sub>2</sub>O, se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O para dar 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (610 mg, rendimiento del 70,9 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 308,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,62 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,44 (d, *J*=0,9 Hz, 1H).

**Intermedio 2. Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-pirimidin-4-ol.****2A. Preparación de N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida.**

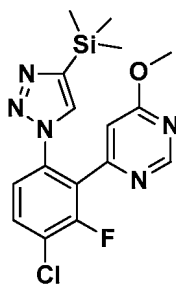
- 20 A una suspensión de 4-cloro-3-fluoroanilina (10,67 g, 73,3 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,5 g, 125 mmol) en Et<sub>2</sub>O (300 ml) a -10 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió gota a gota TFAA (12,23 ml, 88 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (300 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua enfriada con hielo, NaHCO<sub>3</sub> ac. al 10 % y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido como N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (17 g, rendimiento del 96 %). EM (IEN) *m/z*: 242,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**2B. Preparación de ácido (6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)borónico.**

- A una solución incolora, transparente, enfriada (-78 °C), de N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (5 g, 20,70 mmol) en THF (69,0 ml) se le añadió gota a gota *n*BuLi 2,5 M en hexano (16,56 ml, 41,4 mmol) durante 15 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -60 °C. La solución resultante de color amarillo, transparente se agitó a -78 °C durante 10 min, después se retiraron la mayoría de los trozos de hielo seco. La reacción se dejó calentar hasta -50 °C durante 1 h. la solución resultante de color pardo transparente se enfrió a -78 °C y después se añadió gota a gota borato de triisopropilo (10,51 ml, 45,5 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 10 min, y después el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar hasta ta. La suspensión resultante de color naranja se agitó a ta durante 2 h, después se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 1 N (40 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C durante 1 h y después se enfrió hasta ta. La reacción se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó ácido (6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)borónico (3 g, rendimiento del 76,6 %). EM (IEN) *m/z*: 190,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**2C. Preparación de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina.**

- La reacción se ejecutó en una botella de presión de 350 ml. Una solución de 4-cloro-6-metoxipirimidina (1,784 g, 12,34 mmol), ácido (6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)borónico (3,3 g, 12,34 mmol) en tolueno (24,68 ml) y EtOH (24,68 ml) se purgó con N<sub>2</sub> durante varios min. Se añadieron DIEA (4,31 ml, 24,68 mmol) seguido de Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (1,426 g, 1,234 mmol). El matraz se tapó y la reacción se calentó (baño de aceite) a 120 °C durante 2 h, después se enfrió hasta ta y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2 g, rendimiento del 45,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 254,0 (M+H)<sup>+</sup>.

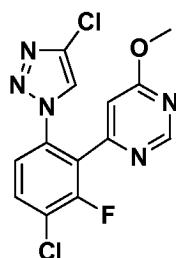
**2D. Preparación de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina.**

5 A una solución enfriada de color amarillo, transparente, enfriada (0 °C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2,1 g, 8,28 mmol) en ACN (118 ml) se le añadió nitrito de isoamilo (1,67 ml, 12,42 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN<sub>3</sub> (1,63 ml, 12,42 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar hasta ta. Después de 2 h, se añadieron etiniltrimetilsilano (3,54 ml, 24,84 mmol) y Cu<sub>2</sub>O (0,118 g, 0,83 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción después se diluyó con EtOAc y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl

10 sat., salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (2,71 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 378,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**2E. Preparación de 4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina.**

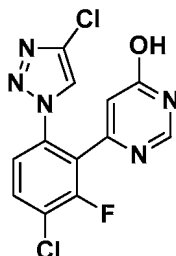
15



A un RBF equipado con una barra de agitación y un condensador se le añadieron 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (2,71 g, 7,17 mmol), NCS (3,35 g, 25,1 mmol) y gel de sílice (10,77 g, 179 mmol), seguido de ACN (48 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h y después se enfrió hasta ta. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua y salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (1,05 g, rendimiento del 43,0 %) en forma de un sólido de color

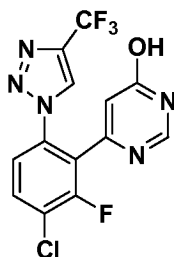
20 amarillo. EM (IEN) *m/z*: 340,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,37 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

25

**2F. Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-pirimidin-4-ol.**

30 Una solución de color amarillo, transparente de 4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (1,05 g, 3,09 mmol) en HOAc (15,43 ml) y HBr al 48 % en agua (17,46 ml, 154 mmol) se calentó hasta 65 °C durante 3 h y después se enfrió a ta y se concentró. La goma de color amarillo se suspendió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (2 x) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Al residuo se le añadió Et<sub>2</sub>O (10 ml), y la suspensión resultante se sonicó y se filtró. El sólido se aclaró con Et<sub>2</sub>O (2 ml), se secó al aire con succión para proporcionar 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,79 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 326,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,08 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J*=8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H).

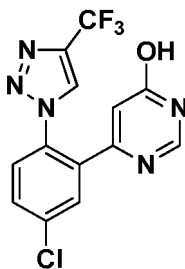
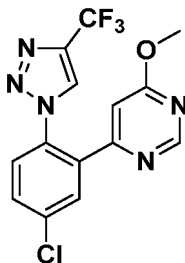
35

**Intermedio 3. Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol.****5 3A. Preparación de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina.**

A una solución de color amarillo, transparente, enfriada (0 °C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,2 g, 0,79 mmol) en ACN (11,26 ml) se le añadió nitrito de isoamilo (0,16 ml, 1,18 mmol), seguido de la adición gota a gota de (0,16 ml, 1,18 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar hasta ta. Después de 2 h, se añadió Cu<sub>2</sub>O (0,011 g, 0,079 mmol), después se burbujeó 3,3,3-trifluoroprop-1-ina (0,5 ml, 0,79 mmol) gaseosa a través de la reacción durante 5 min. La reacción se tapó y se agitó a ta. Después de 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat., salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,24 g, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 374,3 (M+H)<sup>+</sup>.

**15 3B. Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol.**

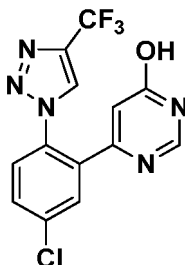
Una solución de color amarillo, transparente de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,1 g, 0,268 mmol) en HOAc (1,34 ml) y HBr al 48 % en agua (1,5 ml, 13,4 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 h, y después se enfrió a ta y se concentró. La goma de color amarillo se suspendió con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (2x) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Al residuo se le añadió Et<sub>2</sub>O (3 ml). La suspensión resultante se sonicó y se filtró. El sólido se aclaró con Et<sub>2</sub>O (2 ml), se secó al aire con succión para proporcionar 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,07 g, rendimiento del 72,7 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 360,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,58 (dd, *J*=8,8, 1,5 Hz, 1H), 6,61 (s a, 1H).

**Intermedio 4. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol.****30 4A. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina.**

35 A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1,0 g, 4,24 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 1B, en ACN (60 ml) a 0 °C se le añadió nitrito de 3-metilbutilo (0,86 ml, 6,36 mmol) seguido de la adición gota a gota de TMSN<sub>3</sub> (0,84 ml, 6,36 mmol). Se observó desprendimiento de gas. Después de 10 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar hasta ta. Después de 2 h, se añadió Cu<sub>2</sub>O (61 mg, 0,42 mmol) seguido de un burbujeo lento de 3,3,3-trifluoroprop-1-ina gaseosa durante un periodo de 5 min. Después de un adicional de 10 min, la reacción se repartió entre DCM y NH<sub>4</sub>Cl sat. y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se

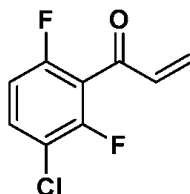
secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (1,46 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 356,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,52 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ - 61,10 (s).

#### 4B. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol.

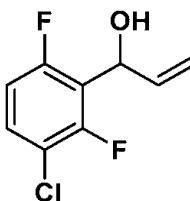


A una solución de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (1,46 g, 4,10 mmol) en AcOH (10 ml) se le añadió HBr al 48 % en agua (5 ml, 44,2 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad y después se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat., salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se redujo al vacío hasta que comenzó a formarse algo sólido. La suspensión resultante se trituró con Et<sub>2</sub>O. El sólido se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O para dar 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (1 g, rendimiento del 71,3 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 342,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,83 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 6,45 (d, *J*=0,9 Hz, 1H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -62,61 (s).

#### Intermedio 5. Preparación de 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona.



#### 5A. Preparación de 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ol.



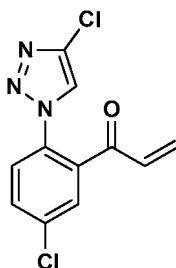
A un RBF seco de 100 ml que contenía bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) (24 ml, 24,00 mmol) en Ar a 0 °C se le añadió gota a gota 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído (3,2 g, 18,13 mmol) en THF (10 ml). La reacción se agitó durante 1 h y se detuvo con HCl 1 N a pH 2. La mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para producir 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ol (3,71 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 (ddd, *J* = 8,9, 8,1,5,8 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,23 (dddd, *J* = 17,2, 10,4,5,8, 1,2 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 7,6, 6,7 Hz, 1H), 5,40 - 5,31 (m, 1H), 5,28 (dt, *J* = 10,2, 1,2 Hz, 1H), 2,38 (dt, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H).

#### 5B. Preparación de 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona.

A una solución de 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ol (3,7 g, 18,08 mmol) en acetona (90 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota reactivo de Jones (8,77 ml, 23,51 mmol). Al finalizar la adición del reactivo de Jones, la reacción se detuvo con isopropanol. La mezcla se concentró. El residuo se suspendió en agua y se extrajo con DCM (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona en forma de un aceite de color amarillo (3,45 g, 94 %) la cual solidificó en un congelador. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (ddd, *J* = 9,0, 8,0,

5,5 Hz, 1H), 7,05 - 6,91 (m, 1H), 6,70 (ddt,  $J = 17,5, 10,5, 1,1$  Hz, 1H), 6,29 - 6,11 (m, 2H).

**Intermedio 6. Preparación de 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona.**



5

**6A. Preparación de 2-azido-5-clorobenzaldehído.**

10 Una solución de 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,38 g, 8,70 mmol) y  $\text{NaN}_3$  (0,58 g, 8,92 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 55 °C durante 8 h, después se enfrió hasta ta. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y agua, la cual se acidificó con HCl 1 N a pH 4. La capa etérea se lavó con agua (3x) seguido de salmuera (3x), después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtró. Después, las capas orgánicas se concentraron al vacío para producir 1,47 g de 2-azido-5-clorobenzaldehído (93 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$  10,30 (s, 1H), 7,86 (d,  $J=2,6$  Hz, 1H), 7,58 (dd,  $J=8,7, 2,5$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H).

15

**6B. Preparación de 5-cloro-2-(4-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído.**

20 Una solución de 2-azido-5-clorobenzaldehído (386 mg, 2,126 mmol) y tributilestanilacetileno (0,65 ml, 2,13 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 100 °C durante 5 h antes de enfriarse hasta ta. Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente usando cromatografía de fase normal para producir 495 mg de 5-cloro-2-(4-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído (43 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM (IEN)  $m/z$ : 498,1 (M+H) $^+$ .

25

**6C. Preparación de 5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído.**

30 A una solución de 5-cloro-2-(4-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído (459 mg, 0,924 mmol) en ACN (5 ml) se le añadió NCS (185 mg, 1,386 mmol) y después, la reacción se calentó a 60 °C durante 15 h. Después de 15 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente usando cromatografía de fase normal para producir 117 mg de 5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído (52 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 242,0 (M+H, pico de isótopo de cloro) $^+$ .

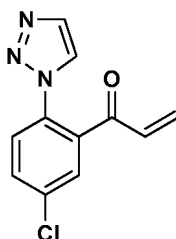
35

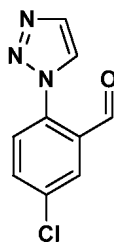
**6D. Preparación de 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona.**

40 Se preparó 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona usando un procedimiento análogo al que se usó para la preparación del Intermedio 7 reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído con 5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído. EM (IEN)  $m/z$ : 268,3 (M+H) $^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,44 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 6,29 (dd,  $J=17,6, 10,6$  Hz, 1H), 5,98 - 5,79 (m, 2H).

40

**Intermedio 7. Preparación de 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona.**



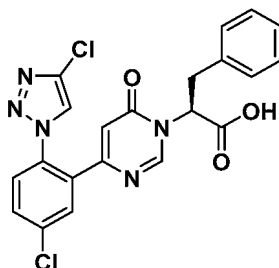
**7A. Preparación de 5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído.**

- 5 Se cargó un vial cerrado herméticamente con tapa de tabique con 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,0 g, 6,31 mmol), 1H-1,2,3-triazol (3,0 g, 43,4 mmol) y carbonato de cesio (2,260 g, 6,94 mmol). La solución espesa se calentó a 90 °C durante 1 h. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice produjo una mezcla del producto deseado y material de partida de triazol sin reaccionar. Después de la adición de ~5-10 ml de agua, el producto precipitó. La filtración y el secado al vacío produjo 5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído en forma de un sólido de color blanco (0,52 g, 40 %). EM (IEN)  $m/z$ : 208,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,85 (s, 1H), 8,09 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H), 7,94 (d,  $J=0,8$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J=8,4, 2,3$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H).

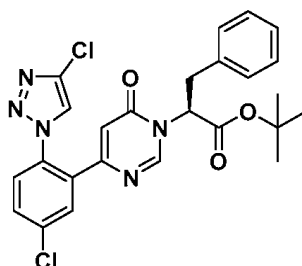
**7B. Preparación de 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona.**

- 15 Se preparó 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona usando un procedimiento análogo al que se usó para la preparación del Intermedio 5 usando 5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído. EM (IEN)  $m/z$ : 234,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 1H), 6,25 (dd,  $J=17,6, 10,7$  Hz, 1H), 5,93 (dd,  $J=17,3, 0,6$  Hz, 1H), 5,82 (dd,  $J=10,7, 0,6$  Hz, 1H).

- 20 **Intermedio 8. Preparación de ácido (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoico**



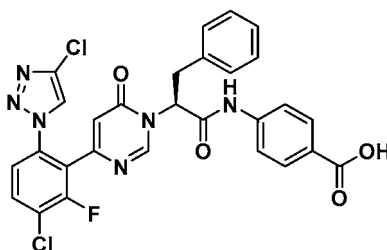
- 25 **8A. Preparación de 2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoato de (S)-terc-butilo**



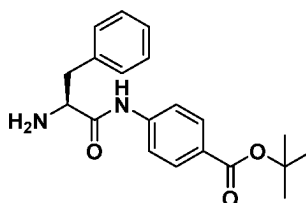
- 30 A un matraz de 500 ml que contenía una suspensión de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4(3H)-ona (7,6 g, 24,67 mmol) y HATU (14,07 g, 37,0 mmol) en ACN (250 ml) se le añadió gota a gota DBU (7,44 ml, 49,3 mmol) a ta. Después de 5 min, se añadió 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-terc-butilo (6,00 g, 27,1 mmol) en ACN (10 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (150 ml) y salmuera (100 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar 2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoato de (S)-terc-butilo (7,6 g, 14,38 mmol, rendimiento del 58,3 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 512,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**8B. Preparación de ácido (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoico**

5 A una solución de 2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoato de (S)-*terc*-butilo (3,0 g, 5,85 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió TFA (20 ml, 260 mmol) a ta durante 12 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se neutralizó con una solución al 10 % de NaOH y se extrajo con EtOAc (2X50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar el compuesto en bruto. El sólido se suspendió en Et<sub>2</sub>O (10 ml)/*n*-pentano (500 ml) y se agitó durante 15 min. El sólido se filtró y se secó al vacío para dar ácido (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoico (2,24 g, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 456,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 9. Preparación de ácido (S)-4-(2-(4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoico**

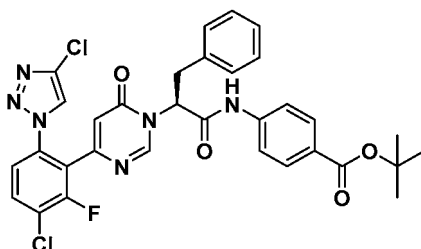
15

**9A. Preparación de (S)-4-(2-amino-3-fenilpropanamido)benzoato de *terc*-butilo**

20

25 Se añadió gota a gota POCl<sub>3</sub> (1,090 ml, 11,69 mmol) a una solución en agitación de ácido (S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-fenilpropanoico (5,0 g, 16,70 mmol) y 4-aminobenzoato de *terc*-butilo (3,23 g, 16,70 mmol) en piridina (66,8 ml) a -15 °C con agitación. Después de 2 horas, la reacción se interrumpió con la adición de una solución 1,0 M de HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó varias veces con una solución 1,0 M de HCl, agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el intermedio deseado en forma de un sólido de color melocotón claro. El sólido se disolvió en EtOH, se trató con Pd al 5 %/C, se sometió a una atmósfera de hidrógeno (0,34 MPa) durante una noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, la torta de filtro se aclaró con MeOH y el filtrado se concentró para dar un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 341,4 (M+H)<sup>+</sup>.

30

**9B. Preparación de (S)-4-(2-(4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)-benzoato de *terc*-butilo**

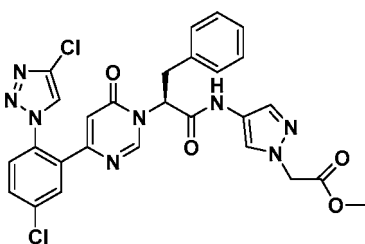
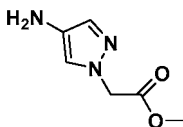
35

40 A un matraz que contenía una suspensión del Intermedio 2 (24 mg, 59 mmol) y HATU (19 mg, 77 mmol) en ACN (2 ml) se le añadió gota a gota DBU (24 mg, 159 mmol) a ta. Después de 5 min, se añadió (S)-4-(2-amino-3-fenilpropanamido)benzoato de *terc*-butilo (20 mg, 59 mmol) en ACN (0,5 ml) y la suspensión resultante se agitó a ta durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (25 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar el compuesto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 39 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 649,2 (M+H)<sup>+</sup>.



**9C. Preparación de ácido 4-[(2S)-2-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-fenilpropanamido]benzoico**

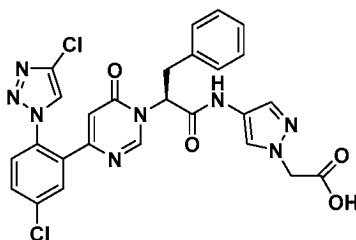
A una solución de 4-[(2S)-2-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-fenilpropanamido]benzoato (15 mg, 23 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1 ml) a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se neutralizó con una solución de NaOH al 10 % y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar el compuesto en bruto purificado en HPLC de fase inversa usando un gradiente de metanol/agua/TFA para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7 mg, 51 %). EM (IEN) *m/z*: 593,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,51 - 8,48 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 2H), 7,54 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 3H), 6,58 - 6,55 (m, 1H), 5,91 - 5,84 (m, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 1H). HPLC (Método C) TR = 6,64 min, pureza = 100 %; Factor X<sub>1a</sub> K<sub>i</sub> = 0,64 nM, Plasma Kallikrein K<sub>i</sub> = 36 nM. aPTT (Cl<sub>1,5x</sub>) = 0,91 μM.

**Ejemplo 10. Preparación de 2-{4-1(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-fenilpropanamido]-1H-pirazol-1-il}acetato de metilo****10A. Preparación de 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo.**

Una solución de color amarillo pálido, transparente de 2-(4-nitro-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (0,250 g, 1,35 mmol) en EtOH (27,0 ml) se desgasificó con argón durante 10 min. Después, se añadió Pd al 10 %-C (0,072 g, 0,068 mmol). La reacción se desgasificó con hidrógeno de un globo durante varios minutos y después la reacción se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno. Después de 3 h, se detuvo la reacción. El recipiente se purgó con argón/al vacío tres veces. Después, se añadió Celite®. Después de 10 min, la reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, aclarando con EtOH, para dar un filtrado incoloro transparente. El filtrado se concentró para dar 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (0,204 g, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite de color naranja, transparente. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 156,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**10B. Preparación de 2-{4-[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-fenilpropanamido]-1H-pirazol-1-il}acetato de metilo**

A una solución de color naranja, transparente, enfriada (-5 °C) de ácido (2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-fenilpropanoico (0,070 g, 0,153 mmol), preparada como se describe en el Intermedio 8 y 2-(4-amino-1H-pirazol-1-il)acetato de metilo (0,024 g, 0,153 mmol) en EtOAc (0,78 ml) y DMF (0,78 ml) se le añadió piridina (0,124 ml, 1,53 mmol). A continuación, se añadió una solución de T<sub>3</sub>P (solución al 50 % en peso en EtOAc, 0,137 ml, 0,230 mmol) y la reacción se volvió de un color amarillo transparente. La reacción se dejó calentar hasta ta. Después de 1,5 h, se detuvo la reacción. La reacción se repartió entre agua, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1,5 M y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1,5 M, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un residuo de color naranja pardo, transparente. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 2-{4-[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-fenilpropanamido]-1H-pirazol-1-il}acetato de metilo (0,060 g, rendimiento del 65 %). EM (IEN) *m/z*: 593,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,65 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,80 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 5,04 (s a, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,47 - 3,40 (m, 1H), 3,37 - 3,28 (m, 1H). HPLC analítico (Método C) TR = 1,78 min, pureza = 98,0 %; Factor X<sub>1a</sub> K<sub>i</sub> = 104 nM, Plasma Kallikrein K<sub>i</sub> = 3,860 nM.

**Ejemplo 11. Preparación de ácido 2-{4-[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-fenilpropanamido]-1H-pirazol-1-il}acético**

5

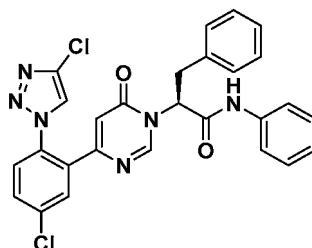
A una solución incolora, transparente de 2-{4-[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-fenilpropanamido]-1H-pirazol-1-il}acetato de metilo (0,0090 g, 0,015 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 10, en MeOH (0,30 ml) se le añadió NaOH 1,0 M (0,076 ml, 0,076 mmol). Se agitó la reacción a ta. Después de 30 min, se detuvo la reacción. La purificación por cromatografía de fase inversa dio, después de la concentración y la liofilización, ácido 2-{4-[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-fenilpropanamido]-1H-pirazol-1-il}acético (0,0058 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 579,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 10,39 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (d,  $J=2,5$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J=8,5, 2,2$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,18 - 7,15 (m, 2H), 6,30 (d,  $J=0,6$  Hz, 1H), 5,74 - 5,68 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,55 (dd,  $J=14,3, 6,1$  Hz, 1H), 3,35 (dd,  $J=14,0, 10,5$  Hz, 2H). HPLC analítica (Método A) TR = 7,90 min, pureza = 99,8 %; Factor Xla Ki = 56,4 nM, Plasma Kallikrein Ki = 2,100 nM.

10

15

**Ejemplo 12. Preparación de (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N,3-difenilpropanamida**

20



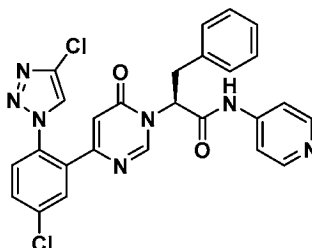
Se añadió POCl<sub>3</sub> (6,13 µl, 0,066 mmol) a una solución de ácido (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoico (0,03 g, 0,066 mmol), anilina (6,12 mg, 0,066 mmol) y piridina (0,10 ml, 1,24 mmol) en DCM (1,0 ml) a -15 °C. La reacción se dejó que llegará gradualmente a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el producto deseado (21 mg, 60 %). EM (IEN)  $m/z$ : 531,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,52 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,51 (s a, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,66 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J=7,3$  Hz, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 3H), 7,17 - 7,11 (m, 3H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,31 (s a, 1H), 5,85 - 5,78 (m, 1H), 3,84 (s a, 1H), 3,41 (d,  $J=7,3$  Hz, 1H). HPLC analítico (Método C) TR = 2,44 min, pureza = 100 %; Factor Xla Ki = 35,7 nM, Plasma Kallikrein Ki = 1,480 nM.

25

30

**Ejemplo 13. Preparación de (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(piridin-4-il)propanamida**

35



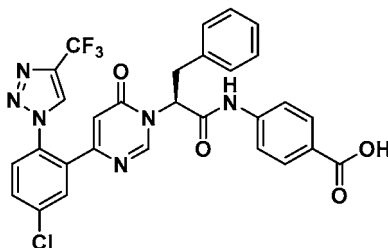
Se preparó (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(piridin-4-il)propanamida (0,0027 g, rendimiento del 7,7 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, reemplazando anilina con 4-aminopiridina. (IEN)  $m/z$ : 532 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (s a, 1H), 8,74 - 8,63 (m, 3H), 8,46 (s a, 1H), 7,93 (s a, 2H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,73 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 7,29 (d,  $J=7,0$  Hz, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 3H), 7,14 - 7,00 (m, 1H), 6,42 (s a, 1H), 5,80 (d,  $J=10,7$  Hz, 1H), 3,57 - 3,54 (m, 1H). HPLC analítico

40

(Método C) TR = 1,88 min, pureza = 100 %; Factor X<sub>1a</sub> Ki = 43,6 nM, Plasma Kallikrein Ki = 984 nM.

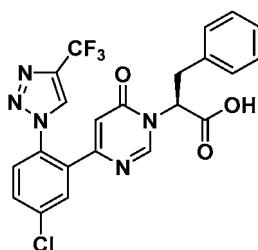
**Ejemplo 14. Preparación de ácido (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoico**

5



**14A. ácido (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoico**

10



A un vial que contenía una suspensión de color blanco de 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,077 g, 0,226 mmol) en ACN recién abierto (6,11 ml) se le añadieron HATU (0,112 g, 0,294 mmol) y DBU (0,051 ml, 0,339 mmol). Después de 30 min, se añadió directamente éster t-butilico de (S)-3-fenilalanina (0,050 g, 0,226 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se trató con HBr (48 % en agua) (1,0 ml, 8,84 mmol) y se calentó a 70 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a sequedad. El material se llevó a la siguiente reacción. (IEN) *m/z*: 490 (M+H)<sup>+</sup>.

15

20

**14B. ácido (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoico.**

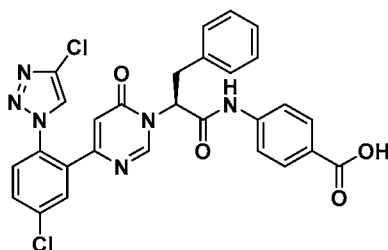
Se preparó ácido (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoico (0,022 g, rendimiento del 12,4 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, reemplazando ácido (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoico, preparado como se describe en el Intermedio 8 con ácido (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoico y anilina con 4-aminobenzoato de *tert*-butilo. (IEN) *m/z*: 609,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 2H), 7,87 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 3H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,19 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 5,88 (dd, *J*=10,3, 6,2 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J*=14,2, 6,1 Hz, 1H), 3,45 - 3,37 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 9,50 min, pureza = 95 %; Factor X<sub>1a</sub> Ki = 3,1 nM, Plasma Kallikrein Ki = 239 nM. aPTT (Cl<sub>1.5x</sub>) = 1,85 μM.

25

30

**Ejemplo 15. Preparación de ácido (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoico**

35

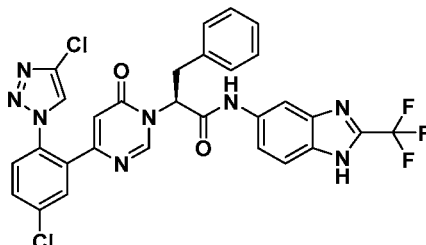


Se preparó ácido (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoico (0,015 g, 38 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, reemplazando anilina con 4-aminobenzoato de *tert*-butilo con la hidrólisis posterior de éster t-butilico con TFA en

40

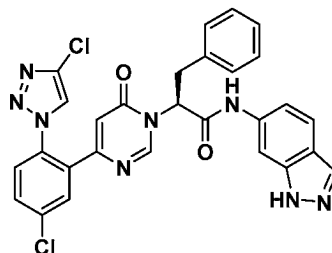
DCM. (IEN)  $m/z$ : 575,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 10,34 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,72 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 7,66 - 7,50 (m, 4H), 7,26 - 7,08 (m, 5H), 6,22 (d,  $J=0,9$  Hz, 1H), 5,73 (ddd,  $J=10,3, 6,1, 1,2$  Hz, 1H), 3,49 (dd,  $J=14,2, 6,1$  Hz, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 9,04 min, pureza = 95 %; Factor X<sub>1a</sub> Ki = 2,5 nM, Plasma Kallikrein Ki = 189 nM. aPTT (IC<sub>1.5x</sub>) = 1,74 μM.

5 **Ejemplo 16. Preparación de (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)propanamida**



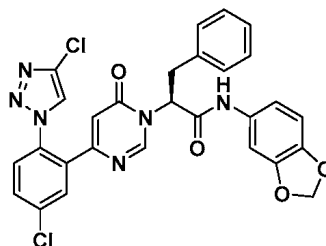
10 Se preparó (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)propanamida (0,010 g, 23 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, reemplazando anilina con 2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-amina. (IEN)  $m/z$ : 639,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ 10,72 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,37 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 3H), 6,34 (s, 1H), 5,88 - 5,81 (m, 1H), 3,44 (d,  $J=9,0$  Hz, 2H). HPLC analítica (Método A) TR = 9,45 min, pureza = 95 %; Factor X<sub>1a</sub> Ki = 26 nM, Plasma Kallikrein Ki = 257 nM.

20 **Ejemplo 17. Preparación de (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1H-indazol-6-il)-3-fenilpropanamida**



25 Se preparó (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1H-indazol-6-il)-3-fenilpropanamida (0,010 g, rendimiento del 23 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, reemplazando anilina con 1H-indazol-6-amina (7,8 mg, 27,3 %). (IEN)  $m/z$ : 571,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ 12,98 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,73 (dd,  $J=8,3, 6,1$  Hz, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,24 - 7,21 (m, 3H), 7,15 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,92 (t,  $J=8,3$  Hz, 1H), 3,51 (d,  $J=8,1$  Hz, 2H). HPLC analítica (Método B) TR = 1,74 min, pureza = 100 %; Factor X<sub>1a</sub> Ki = 16 nM, Plasma Kallikrein Ki = 166 nM. aPTT (IC<sub>1.5x</sub>) = 17,6 μM.

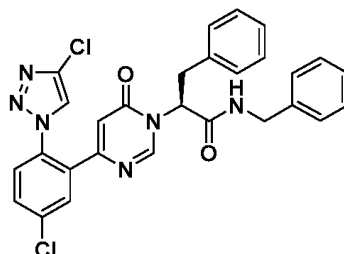
35 **Ejemplo 18. Preparación de (S)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida**



40 Se preparó (S)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida (0,003 g, rendimiento del 10,4 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, reemplazando anilina con benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (3,0 mg, 10,4 %). (IEN)  $m/z$ : 571,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ 10,51 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 7,73 (d,

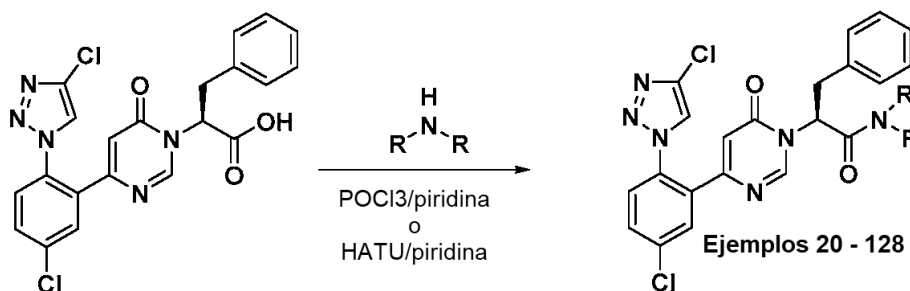
$J=8,4$  Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 3H), 7,24 - 7,19 (m, 3H), 6,98 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 6,90 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,82 (t,  $J=8,4$  Hz, 1H), 3,46 (d,  $J=7,3$  Hz, 2H). HPLC analítica (Método B) TR = 1,94 min, pureza = 100 %; Factor X<sub>1a</sub> K<sub>i</sub> = 99,4 nM, Plasma Kallikrein K<sub>i</sub> = 1,476 nM.

5 **Ejemplo 19. Preparación de (S)-N-bencil-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida**



- 10 A fenilmetanamina (10,72 mg, 100  $\mu$ mol) se le añadió una solución de piridina (0,020 ml, 250  $\mu$ mol) en DMF (0,5 ml) seguido de una solución de ácido (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoico, bromhidrato (26,9 mg, 50  $\mu$ mol) y HATU (20,91 mg, 55,0  $\mu$ mol) en DMF (0,5 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el producto deseado (12,4 mg, 45,5 %). (IEN)  $m/z$ : 545,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,05 (t,  $J=5,9$  Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,71 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 5H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 7,14 (d,  $J=7,7$  Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,70 (t,  $J=8,1$  Hz, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 2H), 3,39 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H). HPLC analítica (Método B) TR = 1,99 min, pureza = 96,6 %; Factor X<sub>1a</sub> K<sub>i</sub> = 357,2 nM, Plasma Kallikrein K<sub>i</sub> = 13,272 nM.

- 20 Los ejemplos en la Tabla 1 (20 - 128) se prepararon utilizando condiciones de POC13/piridina como se describen en el Ejemplo 12 o mediante condiciones de HATU/piridina como se describe en el Ejemplo 19 variando la amina o anilina apropiada comercialmente disponible.

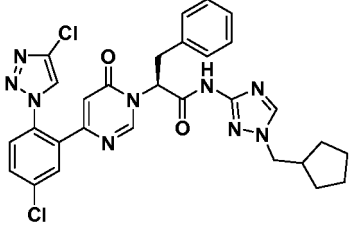
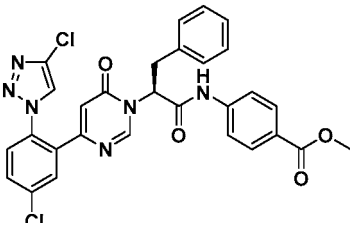
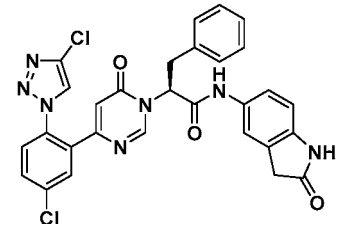
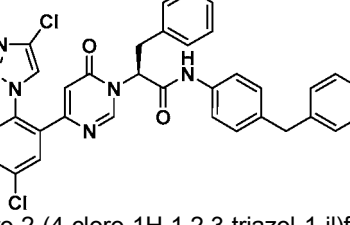


25

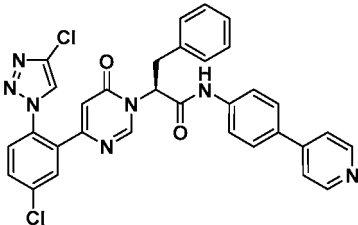
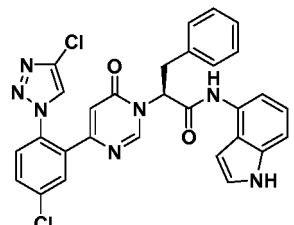
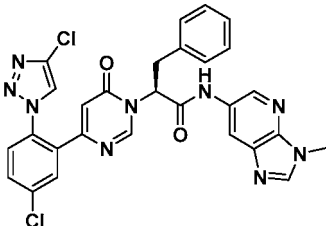
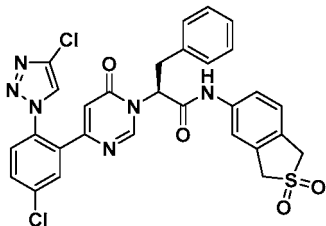
Tabla 1

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
20	<p>(S)-2-(4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)fenil)acetato de etilo</p>	EM (IEN) $m/z$ : 617,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 3,25 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 127,7 nM

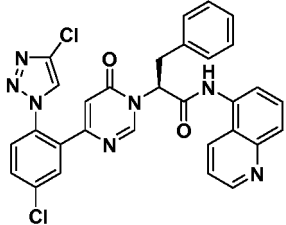
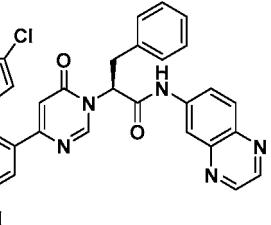
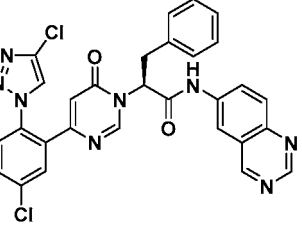
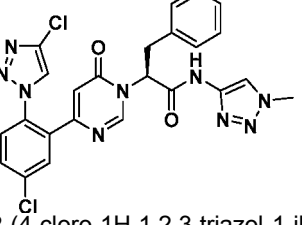
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
21	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1-(ciclopentilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 604,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 3,17 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 553,4 nM
22	 <p>(S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoato de metilo</p>	EM (IEN) $m/z$ : 589,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 3,24 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 83,7 nM
23	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2-oxoindolin-5-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 586,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,7 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 6,6 nM; aPTT (IC <sub>1,5x</sub> ) = 8,0 μM.
24	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(4-(piridin-4-ilmetil)fenil)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 622,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,98 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 112,2 nM

(continuación)

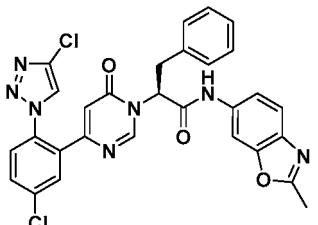
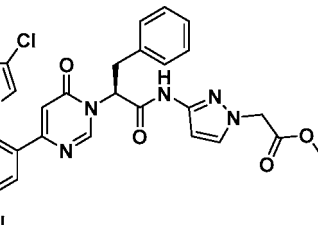
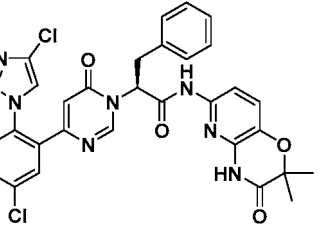
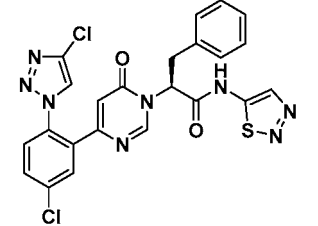
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
25	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(4-(piridin-4-il)fenil)propanamida</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 608,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,97 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 49,6 nM
26	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1H-indol-4-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 570 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,88 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 22,3 nM
27	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 586,4 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,6 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 420,4 nM
28	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2,2-dioxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiofen-5-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 621,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 2,45 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 80,3 nM

(continuación)

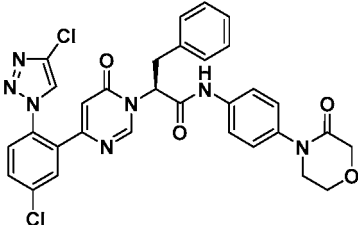
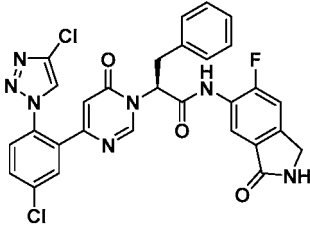
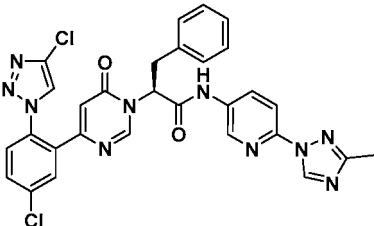
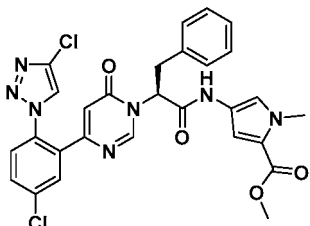
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
29	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(quinolin-5-il)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 582,3 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,82 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 162,5 nM
30	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(quinoxalin-6-il)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 583,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 2,59 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 6,44 nM; aPTT (IC <sub>1,5x</sub> ) = 15,2 μM.
31	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(quinazolin-6-il)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 583,3 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,74 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 10,3 nM
32	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 536,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 2,84 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 341,1 nM



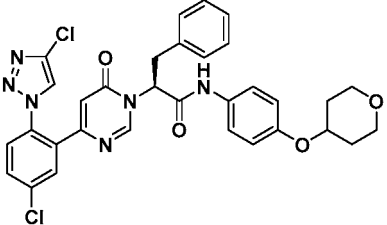
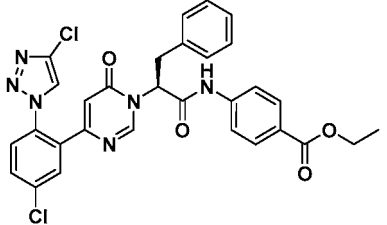
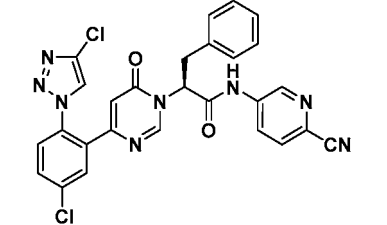
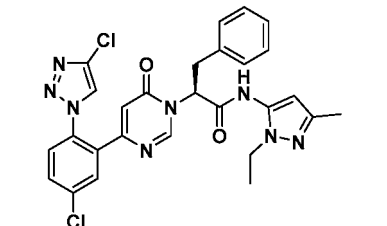
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
33	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 586,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 2,68 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 37,8 nM
34	 <p>(S)-2-(3-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo</p>	EM (IEN) $m/z$ : 606,9 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,62 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 1.665 nM
35	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 631,4 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,97 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 4.066 nM
36	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 539,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,68 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 1.345 nM

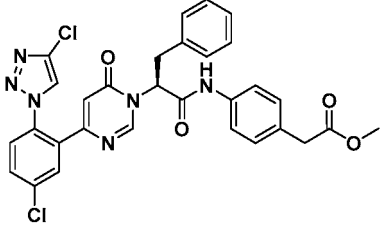
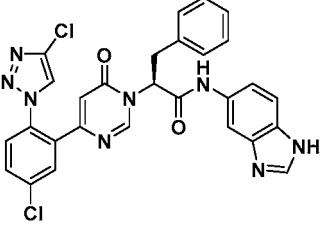
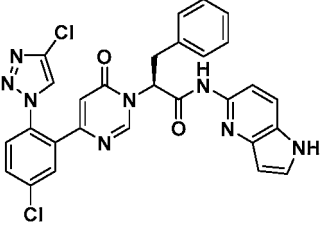
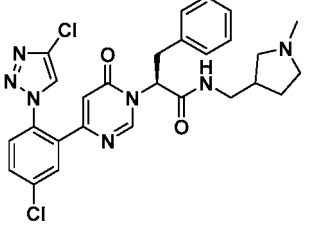
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
37	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(4-(3-oxomorfolino)fenil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 630,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,72 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 155,3 nM
38	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(6-fluoro-3-oxoisindolin-5-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 604 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,69 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 98,4 nM
39	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 613,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 2,66 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 110,5 nM
40	 <p>(S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo</p>	EM (IEN) $m/z$ : 592,3 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,91 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 171,8 nM

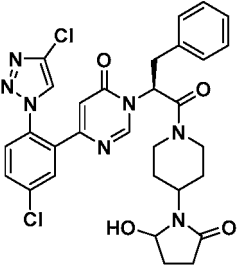
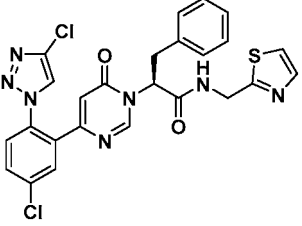
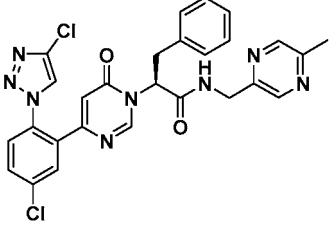
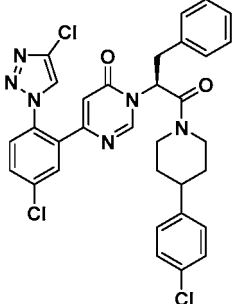
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
41	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 631,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,99 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 116,9 nM
42	 <p>(S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoato de etilo</p>	EM (IEN) $m/z$ : 603,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 2,85 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 196,3 nM
43	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(6-cianopiridin-3-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 557,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,85 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 208,5 nM
44	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 563,3 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,78 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 395,5 nM

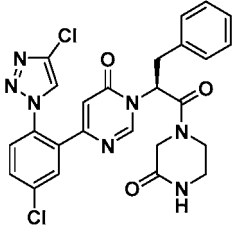
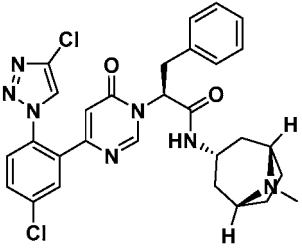
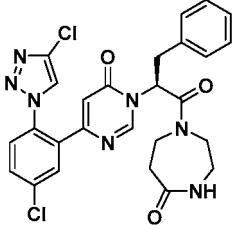
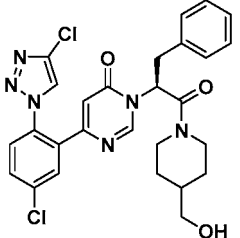
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
45	 <p>(S)-2-(4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)fenil)acetato de metilo</p>	EM (IEN) $m/z$ : 603,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,67 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 88,2 nM
46	 <p>(S)-N-(1H-benzod[imidazol-5-il)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 571,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,43 min, 98,5 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 8,3 nM
47	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-il)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 571,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,8 min, 97,8 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 154,5 nM
48	 <p>(2S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 552,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,41 min, 94,2 % (mezcla diastereomérica). Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 7,374 nM

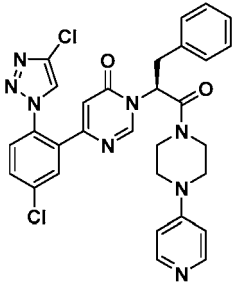
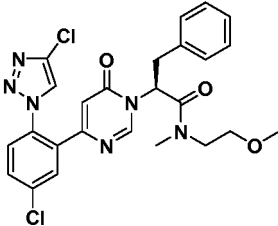
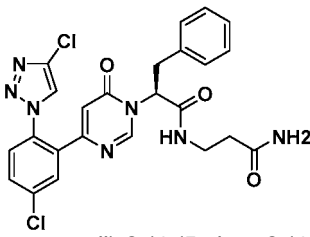
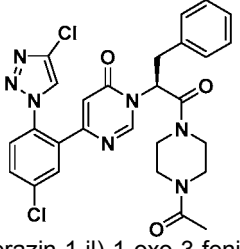
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
49	 <p data-bbox="327 672 1000 757">6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-((2S)-1-(4-(2-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 622 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,67 min, 91,5 % (mezcla diastereomérica). Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 7,374 nM
50	 <p data-bbox="327 1041 970 1102">(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(tiazol-2-ilmetil)propanamida</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 552 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,85 min, 97,5 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 6,587 nM
51	 <p data-bbox="327 1388 917 1471">(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 561 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,82 min, 96,7 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 1,485 nM
52	 <p data-bbox="327 1825 981 1908">(S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 633,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =3,2 min, 98,6 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 4.444 nM

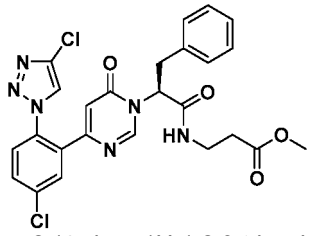
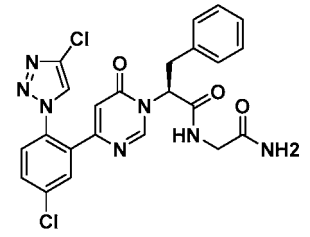
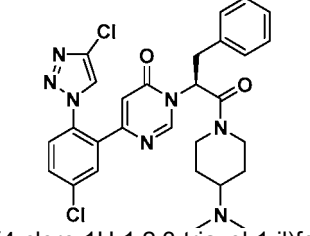
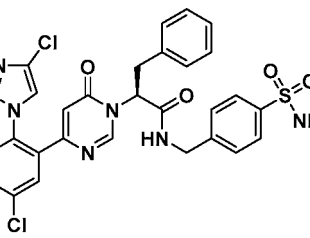
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
53	 <p>(S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-oxo-1-(3-oxopiperazin-1-il)-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) $m/z$ : 538,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,41 min, 98,7 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 7,622 nM
54	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((1R,3r,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 578,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,42 min, 96,1 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 3,986 nM
55	 <p>(S)-1-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoil)-1,4-diazepan-5-ona</p>	EM (IEN) $m/z$ : 552,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,47 min, 98,9 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 4,940 nM
56	 <p>(S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) $m/z$ : 553,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,6 min, 98,9 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 7,374 nM

(continuación)

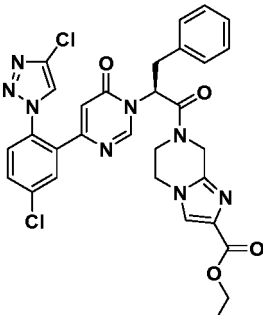
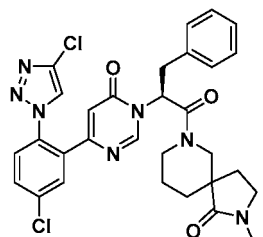
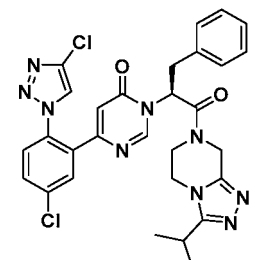
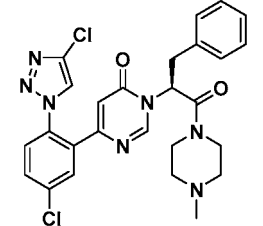
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
57	 <p>(S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-oxo-3-fenil-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)propan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) $m/z$ : 601,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,43 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 4.893 nM
58	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2-metoxietil)-N-metil-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 527,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,7 min, 98,9 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 7.859 nM
59	 <p>(S)-N-(3-amino-3-oxopropil)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 526,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,55 min, 98,5 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 6,168 nM
60	 <p>(S)-3-(1-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) $m/z$ : 566,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,7 min, 91,7 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 7,374 nM

(continuación)

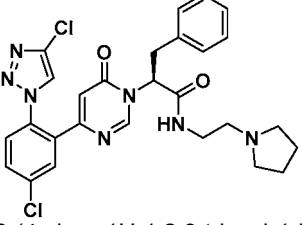
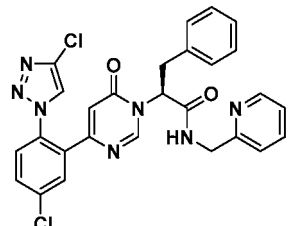
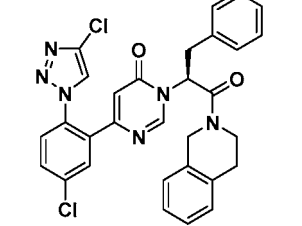
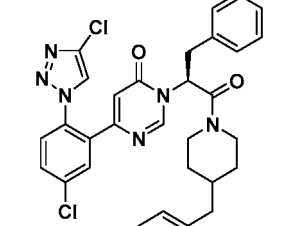
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
61	 <p>(S)-3-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)propanoato de metilo</p>	EM (IEN) $m/z$ : 541,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,79 min, 99 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 3.652 nM
62	 <p>(S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 512,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,41 min, 98,9 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 8,984 nM
63	 <p>(S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) $m/z$ : 566,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,56 min, 95,8 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 7,502 nM
64	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(4-sulfamoilbencil)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 624,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,49 min, 96,8 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 1,269 nM



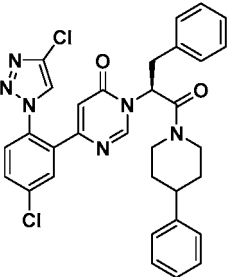
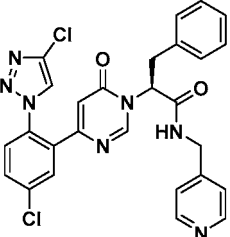
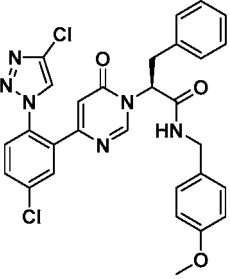
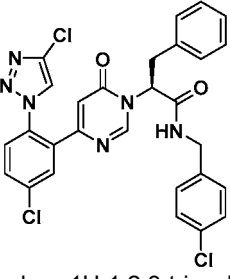
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
65	 <p>(S)-7-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 633 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,79 min, 95,6 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 4,940 nM
66	 <p>7-((S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoil)-2-metil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-1-ona</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 602,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,67 min, 97,3 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 12,154 nM
67	 <p>(S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 604,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,71 min, 93,4 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 7,374 nM
68	 <p>(S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(4-metilpiperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 538,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,72 min, 99,4 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 4.405 nM

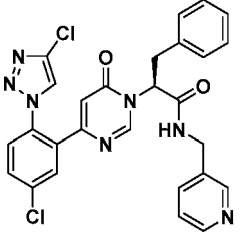
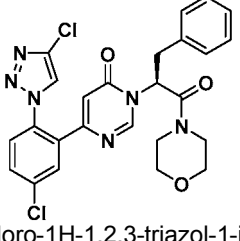
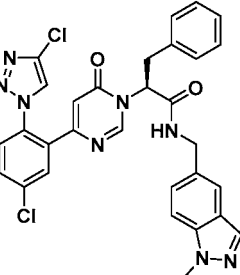
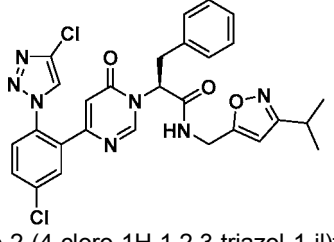
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
69	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 552,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,43 min, 95,6 %. Factor X <sub>1a</sub> Ki = 7,620 nM
70	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 546,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,78 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> Ki = 931 nM
71	 <p>(S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) $m/z$ : 571,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 2,88 min, 96,5 %. Factor X <sub>1a</sub> Ki = 790 nM
72	 <p>(S)-3-(1-(4-bencilpiperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) $m/z$ : 613,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =2,47 min, 95,2 %. Factor X <sub>1a</sub> Ki = 13,333 nM

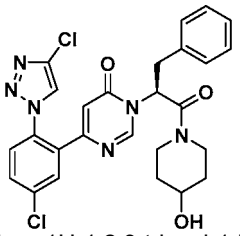
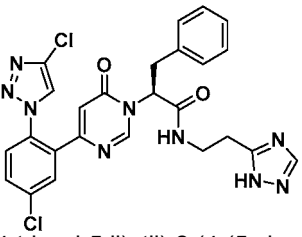
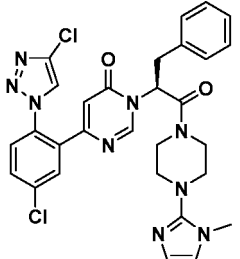
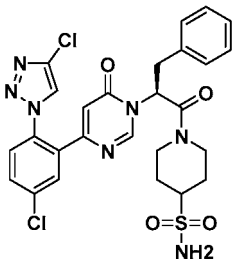
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
73	 <p>(S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-oxo-3-fenil-1-(4-fenilpiperidin-1-il)propan-2-il)pirimidin-4(3 H)-ona</p>	EM (IEN) $m/z$ : 599,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =3,09 min, 99,4 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 4,444 nM
74	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 546,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,57 min, 99 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 552 nM
75	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(4-metoxibencil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 575 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =2,07 min, 99,1 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 1,220 nM
76	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(4-clorobencil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 579,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =2,22 min, 97 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 1.221 nM

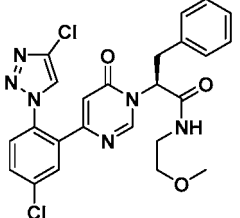
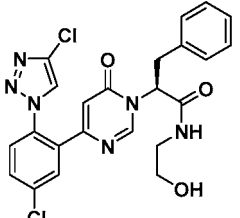
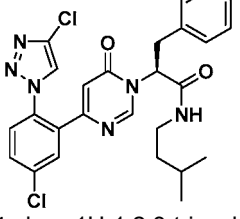
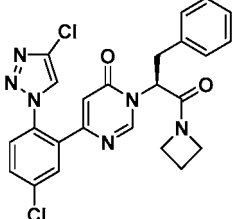
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
77	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 546 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,6 min, 95,7 %. Factor X <sub>1a</sub> Ki = 1.446 nM
78	 <p>(S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-morfolin-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) $m/z$ : 525,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,81 min, 97,5 %. Factor X <sub>1a</sub> Ki = 4,454 nM
79	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((1-metil-1H-indazol-5-il)metil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 599,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,73 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> Ki = 630 nM
80	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((3-isopropilisoxazol-5-il)metil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 578,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =2,04 min, 99,4 %. Factor X <sub>1a</sub> Ki = 3.781 nM

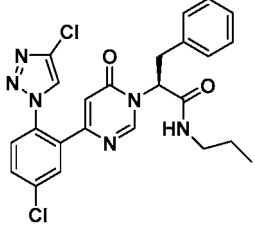
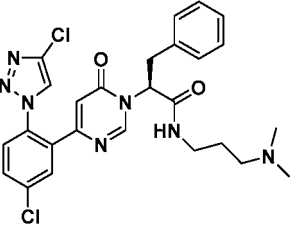
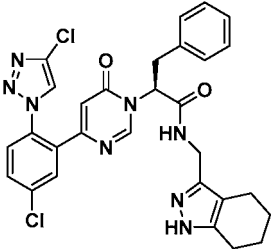
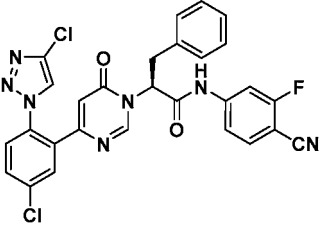
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
81	 <p>(S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) $m/z$ : 539,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,56 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 4.413 nM
82	 <p>(S)-N-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 539,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,56 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 7,374 nM
83	 <p>(S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) $m/z$ : 603,9 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,63 min, 98,4 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 3,114 nM
84	 <p>(S)-1-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoil)piperidin-4-sulfonamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 602,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,45 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 2.519 nM

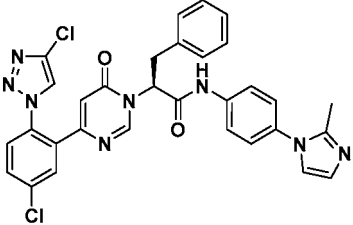
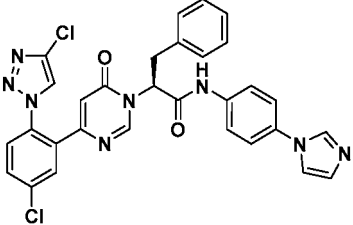
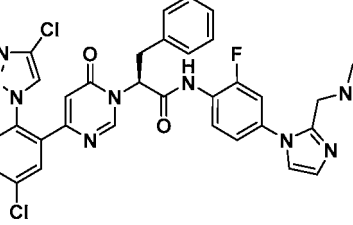
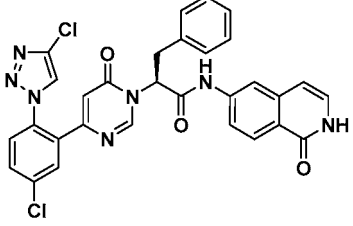
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
85	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2-metoxietil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 513,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,69 min, 97,7 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 1,733 nM
86	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2-hidroxietil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 499,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,46 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 5.496 nM
87	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-isopentil-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 525,3 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =2,37 min, 94,4 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 210 nM
88	 <p>(S)-3-(1-(azetidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) $m/z$ : 517 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =2,01 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 5.613 nM

(continuación)

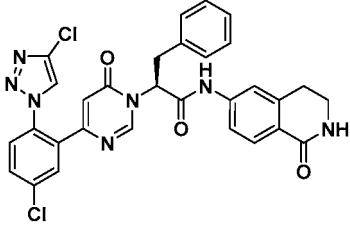
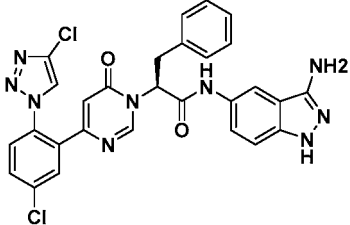
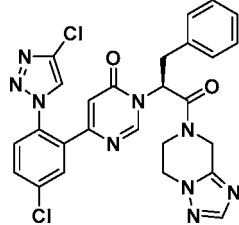
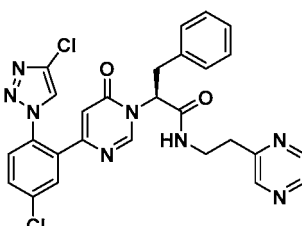
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
89	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-propilpropanamida</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 497,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =2,02 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 1.937 nM
90	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(3-(dimetilamino)propil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 540,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,37 min, 88,3 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 5,923 nM
91	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)metil)propanamida</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 588,9 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =3,18 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 2.846 nM
92	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(4-ciano-3-fluorofenil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 574,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =2,08 min, %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 125,6 nM

(continuación)

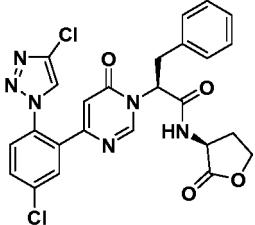
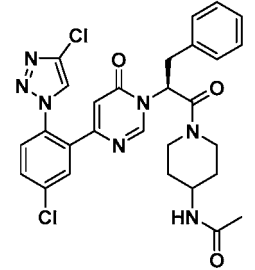
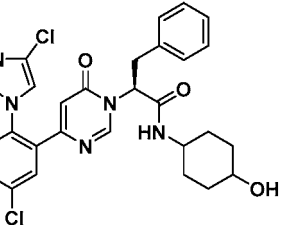
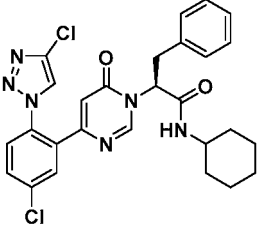
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
93	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 611,4 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,85 min, %. Factor X1a Ki = 111,2 nM
94	 <p>(S)-N-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 599,3 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,84 min, %. Factor X1a Ki = 25,7 nM
95	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(4-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-2-fluorofenil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 672,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,84 min, %. Factor X1a Ki = 783 nM
96	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 598 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,77 min, %. Factor X1a Ki = 19,8 nM; aPTT (IC <sub>1,5x</sub> ) = 13,6 μM.



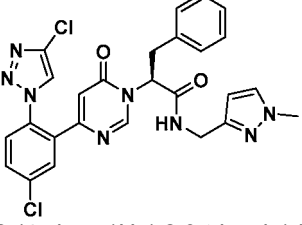
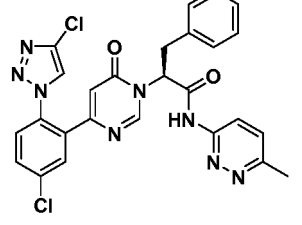
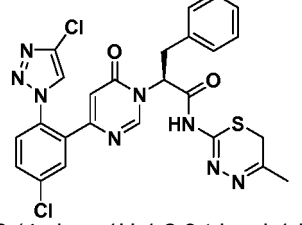
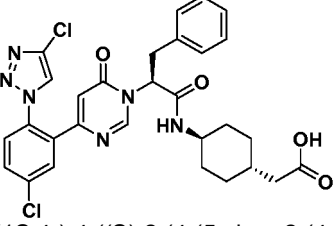
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
97	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 599,9 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,77 min, %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 27,8 nM
98	 <p>(S)-N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 586,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,64 min, %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 553,9 nM
99	 <p>(S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona</p>	EM (IEN) $m/z$ : 562 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,32 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 7,374 nM
100	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(2-(pirazin-2-il)etil)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 561 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,62 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 7.053 nM

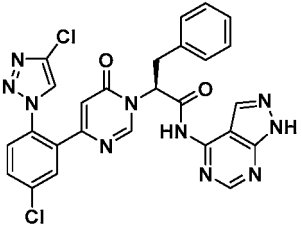
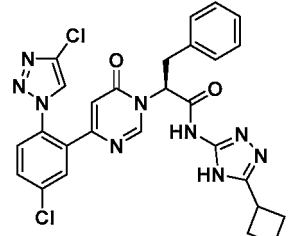
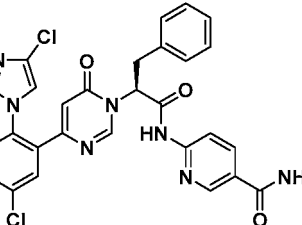
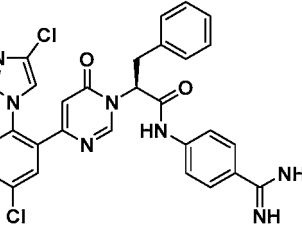
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
101	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((S)-2-oxotetrahidrofurano-3-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 539,3 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,63 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 7.812 nM
102	 <p>(S)-N-(1-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)acetamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 580,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 2,46 min, 98,7 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 3,054 nM
103	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 553,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 2,44 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 127 nM
104	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-ciclohexil-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 537,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 2,82 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 230,8 nM

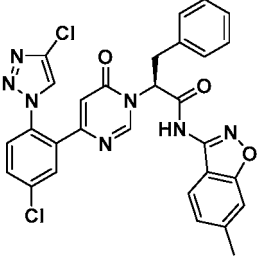
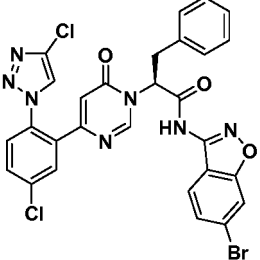
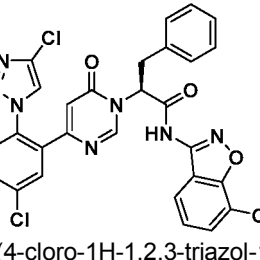
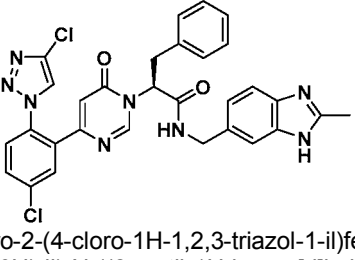
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
105	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 549,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,44 min, 98,7 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 2,293,4 nM
106	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 547,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR =1,74 min, 98,7 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 325,4 nM
107	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(5-metil-6H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 567,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR =2,55 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 4.552 nM
108	 <p>ácido 2-((1S,4r)-4-((S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)ciclohexil)acético</p>	EM (IEN) $m/z$ : 595,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,41 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 220,3 nM

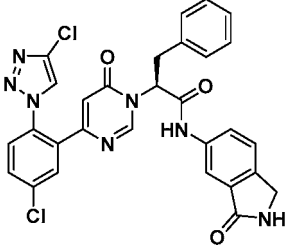
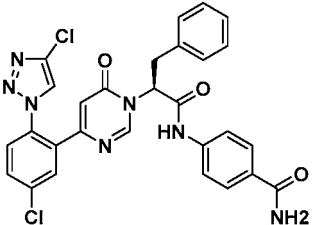
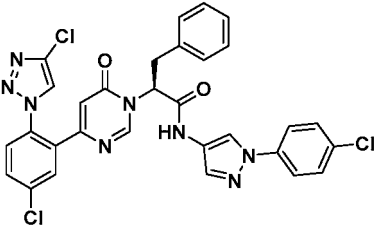
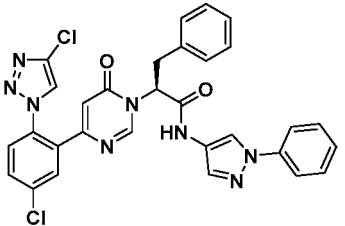
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
109	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 573,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 2,47 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> Ki = 150,2 nM
110	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(5-ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 576,0 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 2,56 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> Ki = 256,7 nM
111	 <p>(S)-6-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)nicotinamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 575,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método D): TR = 2,42 min, 98 %. Factor X <sub>1a</sub> Ki = 105,7 nM
112	 <p>(S)-N-(4-carbamimidofenil)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 573,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,54 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> Ki = 276,7 nM

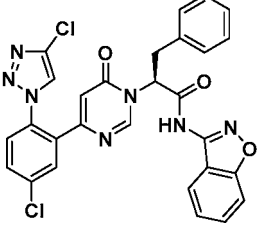
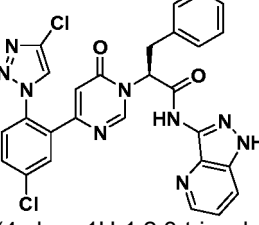
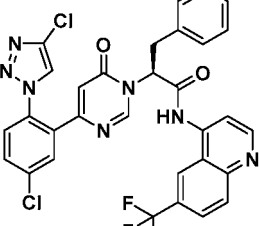
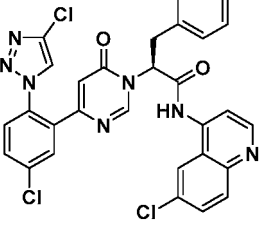
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
113	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(6-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 586,3 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 2,14 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 74 nM
114	 <p>(S)-N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 652,3 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 2,26 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 335,8 nM
115	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(7-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 606,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 2,18 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 305 nM
116	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 599,2 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,65 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 463 nM

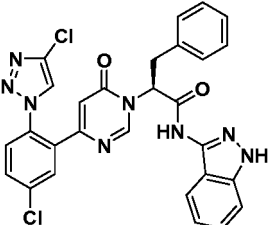
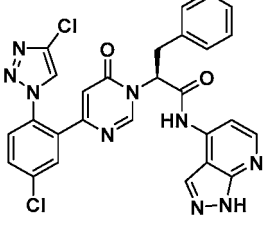
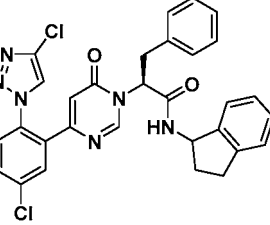
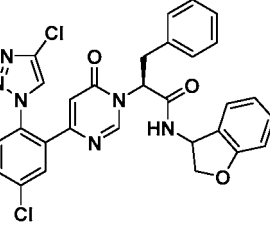
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
117	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(3-oxoisoindolin-5-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 586,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,72 min, 95 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 102 nM
118	 <p>(S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)benzamida</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 574,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,72 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 33,3 nM
119	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 631,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 2,31 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 408,5 nM
120	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)propanamida</p>	EM (IEN) <i>m/z</i> : 597,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 2,12 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 548,8 nM

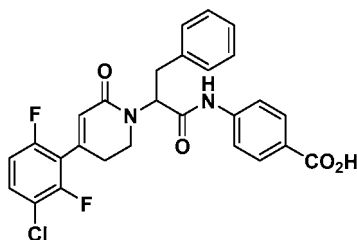
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
121	 <p>(S)-N-(benzo[d]isoxazol-3-il)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 572 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 2,09 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 157,9 nM
122	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 571,9 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,71 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 631,6 nM
123	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(6-(trifluorometil)quinolin-4-il)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 649,9 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 2,25 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 7.145 nM
124	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(6-cloroquinolin-4-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 616,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 2,12 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 7.145 nM

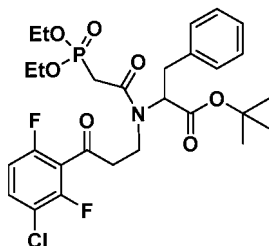
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos Analíticos y Biológicos
125	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1H-indazol-3-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 570,9 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,95 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 66,9 nM
126	 <p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)propanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 572,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 1,83 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 213,4 nM
127	 <p>(2S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 571,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 2,24 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 836,6 nM
128	 <p>(2S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2,3-dihidrobenzofuran-3-il)-3-fenilpropanamida</p>	EM (IEN) $m/z$ : 573,1 (M+H) <sup>+</sup> . HPLC analítica (Método B): TR = 2,24 min, 100 %. Factor X <sub>1a</sub> K <sub>i</sub> = 826,3 nM



**Ejemplo 129. Preparación de ácido 4-{2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanamido}benzoico**

5

**129A. Preparación de 2-{N-[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil]-2-(dietoxifosforil)acetamido}-3-fenilpropanoato de *tert*-butilo.**

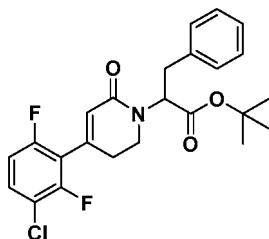
10

A una suspensión de color blanco de 2-amino-3-fenilpropanoato de *tert*-butilo, HCl (0,200 g, 0,78 mmol) en DCM (7,76 ml) se le añadió base de Hunig (0,68 ml, 3,88 mmol). La solución resultante, incolora, transparente se agitó durante 15 min y después se añadió gota a gota 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona (0,141 g, 0,70 mmol), preparada como se describe en el Intermedio 5. Después de 20 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota (2-cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (0,167 g, 0,78 mmol). La reacción se dejó calentar hasta ta. Después de 1,5 h, se añadieron (2-cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (0,167 g, 0,78 mmol) y base de Hunig (0,678 ml, 3,88 mmol) adicionales. Después de 7,5 h, se añadió (2-cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (0,167 g, 0,78 mmol) adicional. Después de 30 min, la reacción se detuvo, se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo que pesaba 0,546 g. La purificación mediante cromatografía de fase normal dio 2-{N-[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil]-2-(dietoxifosforil)acetamido}-3-fenilpropanoato de *tert*-butilo (0,197 g, rendimiento del 42 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM (IEN) m/z: 602,3(M+H)<sup>+</sup>.

15

**129B. Preparación de 2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanoato de *tert*-butilo.**

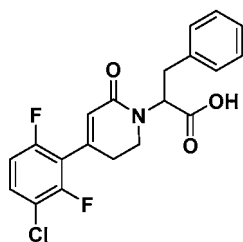
25



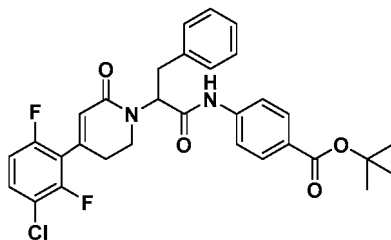
A una solución incolora, transparente de 2-{N-[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil]-2-(dietoxifosforil)acetamido}-3-fenilpropanoato de *tert*-butilo (0,097 g, 0,161 mmol) en *t*BuOH (3,22 ml) se le añadió en porciones KOTBu (0,036 g, 0,322 mmol). Con el tiempo, el KOTBu sólido se disolvió dando como resultado una solución transparente de color amarillo pálido. Después de 2 h, la reacción se neutralizó con HCl 1,0 N para dar una mezcla de color blanco, turbia y después la reacción se concentró. La reacción se repartió entre HCl 0,5 M y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanoato de *tert*-butilo (0,0762 g, rendimiento del 106 %) en forma de un aceite incoloro, transparente. EM (IEN) m/z: 448,2 (M+H)<sup>+</sup>.

30

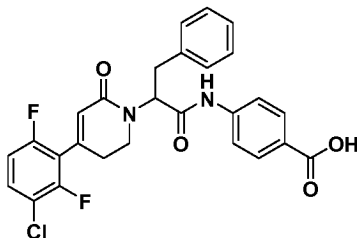
35

**129C. Preparación de ácido 2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanoico.**

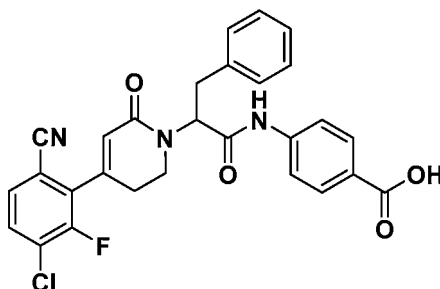
5 Una solución de color amarillo pálido, transparente de 2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanoato de *terc*-butilo (0,076 g, 0,170 mmol) en TFA al 50 % en DCM (3,0 ml, 0,170 mmol) se agitó a ta. Después de 2 h, la reacción se concentró para dar un residuo de color pardo pálido, transparente. El residuo se disolvió en DCM y se concentró. Este proceso se repitió un total de tres veces para dar ácido 2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanoico (0,066 g, rendimiento del 100 %) en forma de un residuo de color pardo pálido, transparente. EM (IEN)  $m/z$ : 392,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**129D. Preparación de 4-{2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanamido}benzoato de *terc*-butilo.**

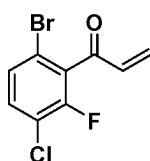
15 A una solución incolora, transparente, enfriada (0 °C) de ácido 2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanoico (0,033 g, 0,084 mmol), base de Hunig (0,059 ml, 0,337 mmol) y 4-aminobenzoato de *terc*-butilo (0,016 g, 0,084 mmol) en EtOAc (1,69 ml) se le añadió gota a gota T<sub>3</sub>P (50 % en EtOAc, 0,050 ml, 0,168 mmol). La solución resultante de color amarillo naranja, transparente se agitó a 0 °C. Después de 1,5 h, la reacción se volvió de un color amarillo. La reacción se detuvo, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., HCl 0,5 M, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo de color naranja pardo que pesaba 0,048 g. La purificación mediante cromatografía de fase normal dio 4-{2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanamido}benzoato de *terc*-butilo (0,0162 g, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN)  $m/z$ : 567,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**129E. Preparación de ácido 4-{2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanamido}benzoico**

30 Una solución incolora, transparente de 4-{2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanamido}benzoato de *terc*-butilo (0,0162 g, 0,029 mmol) en TFA al 50 % en DCM (4 ml, 0,029 mmol) se agitó a ta. Después de 1 h, la reacción se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio, después de la concentración y la liofilización, ácido 4-{2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanamido}benzoico (0,0102 g, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 511,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 60 °C, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,11 (s, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,74 - 7,69 (m, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 4H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,53 - 5,48 (m, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 3,59 (ddd, J=12,9, 7,9, 5,4 Hz, 1H), 3,38 (dd, J=14,6, 6,1 Hz, 1H), 3,14 (dd, J=14,4, 9,8 Hz, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 1H). RMN <sup>19</sup>F (471 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -112,58 (d, J=5,7 Hz), -112,80 (d, J=4,3 Hz). HPLC analítica (Método A) TR = 8,83 min, pureza = 99,9 %; Factor X<sub>1a</sub> K<sub>i</sub> = 77 nM.

**Ejemplo 130. Preparación de ácido 4-{2-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanamido}benzoico**

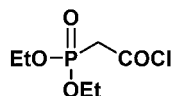
5

**130A. Preparación de 1-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona.**

10 Se preparó 1-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona usando un procedimiento análogo al intermedio 5 excepto que se reemplazó 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído con 6-bromo-3-cloro-2-fluorobenzaldehído. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 - 7,41 (m, 2H), 6,64 (dd, *J* = 17,6, 10,2 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H).

**130B. Preparación de (2-cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo.**

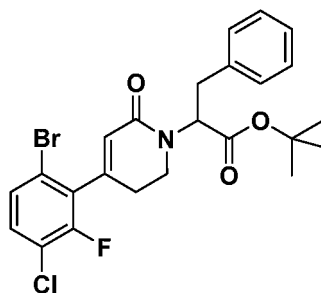
15



20 A una solución de ácido 2-(dietoxifosforil)acético (0,1 ml, 0,622 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió dicloruro de oxalilo (2 M en DCM) (0,622 ml, 1,244 mmol), seguido de una gota de DMF. La reacción se agitó a ta durante 2,5 h y se concentró al vacío para producir el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,24 (dc, *J* = 8,4, 7,1 Hz, 4H), 3,55 - 3,47 (d, *J* = 21,46 Hz, 2H), 1,42 - 1,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

**130C. Preparación de 2-(4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanoato de *terc*-butilo.**

25

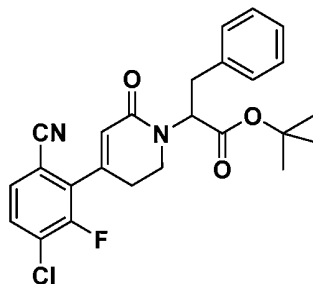


30 A una suspensión de color blanco de 2-amino-3-fenilpropanoato de *terc*-butilo, HCl (0,230 g, 0,892 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió base de Hunig (0,663 ml, 3,80 mmol). La solución resultante, incolora, transparente se agitó durante 10 min y después se añadió gota a gota 1-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (0,2 g, 0,759 mmol) en DCM (1 ml). Después de 1,5 h, la reacción se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota (2-cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo, intermedio 8 (0,163 g, 0,759 mmol).

35 La reacción se dejó calentar hasta ta. Después de 30 min, se añadió (2-cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo adicional (0,163 g, 0,759 mmol) y la reacción se agitó durante otros 30 min. La reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó MgSO<sub>4</sub> para dar 2-{N-[3-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-3-oxopropil]-2-(dietoxifosforil)acetamido}-3-fenilpropanoato de *terc*-butilo en forma de un aceite de color amarillo.

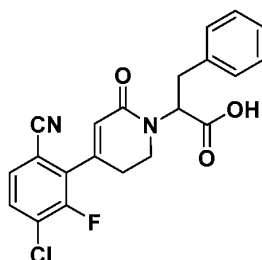
El aceite en bruto se disolvió en metanol (18 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió metóxido sódico en MeOH (6 ml, 3,00 mmol). La solución transparente se agitó a ta durante 1 h y se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. La capa ac. se extrajo una vez más con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 2-(4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanoato de *terc*-butilo (163 mg, 42,2 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 510,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 - 7,16 (m, 7H), 5,88 (t, *J*=1,4 Hz, 1H), 5,22 (dd, *J*=10,5, 5,8 Hz, 1H), 3,50 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 3,38 (dd, *J*=14,6, 5,8 Hz, 1H), 3,10 (dd, *J*=14,5, 10,6 Hz, 1H), 2,51 - 2,35 (m, 1H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 9H).

10 **130D. Preparación de 2-(4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanoato de *terc*-butilo**



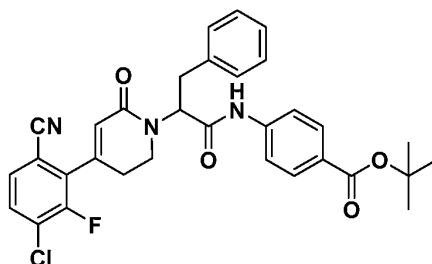
15 Un vial de microondas se cargó con 2-(4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanoato de *terc*-butilo (125 mg, 0,246 mmol), Zn (5,3 mg, 0,081 mmol), Zn(CN)<sub>2</sub> (28,8 mg, 0,246 mmol) y DMF (anhidra - desgasificada) (1,5 ml). Se añadieron una burbuja con N<sub>2</sub> durante 5 min y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (28,4 mg, 0,025 mmol). El vial se tapó con un tabique y se calentó a 80 °C durante 2 h, después 45 °C. Después de agitar durante una noche, el vial estaba destapado, se purgó con N<sub>2</sub> y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (30 mg). El recipiente de reacción se tapó y se calentó a 80 °C durante un adicional de 4,5 h. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 2-(4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanoato de *terc*-butilo (54 mg, 48,3 %) en forma de una goma de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 455,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) <sup>TM</sup> 7,75 - 7,59 (m, 2H), 7,36 - 7,18 (m, 5H), 6,04 (s, 1H), 5,02 - 4,89 (m, 1H), 3,70 - 3,53 (m, 1H), 3,44 - 3,32 (m, 2H), 3,19 (dd, *J*=14,2, 11,1 Hz, 1H), 2,56 - 2,35 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

25 **130E. Preparación de ácido 2-(4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanoico.**



30 Una solución transparente de 2-(4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanoato de *terc*-butilo (54 mg, 0,119 mmol) en TFA al 50 % en DCM (2,0 ml, 0,119 mmol) se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró para dar ácido 2-(4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanoico (47 mg, 99 %) en forma de un residuo de color pardo pálido. CL-EM (IEN) *m/z*: 399,1 (M+H)<sup>+</sup>.

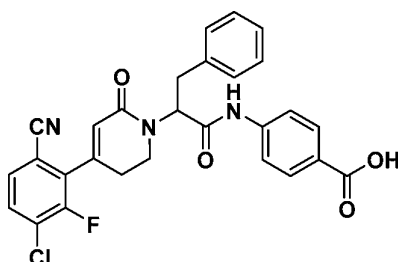
35 **130F. 4-(2-(4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoato de *terc*-butilo.**



A una solución incolora, transparente, enfriada (0 °C) de ácido 2-(4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanoico (47 mg, 0,118 mmol), base de Hunig (82 µl, 0,471 mmol) y 4-aminobenzoato de *tert*-butilo (22,77 mg, 0,118 mmol) en EtOAc (2,4 ml) se le añadió gota a gota T3P (50 % en EtOAc) (69,4 µl, 0,236 mmol). La solución resultante de color amarillo naranja, transparente se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Se añadió un equiv. adicional de T<sub>3</sub>P pero no mejoró la formación del producto.

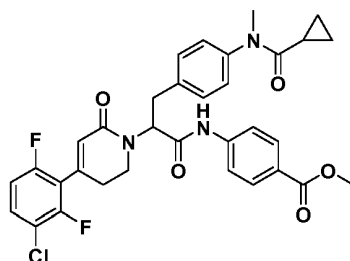
Se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-(2-(4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoato de *tert*-butilo (33 mg, 48,8 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 574,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (s a, 1H), 8,00 - 7,87 (m, 2H), 7,65 - 7,42 (m, 4H), 7,38 - 7,19 (m, 6H), 6,17 (s, 1H), 5,42 - 5,25 (m, 1H), 3,73 - 3,55 (m, 2H), 3,45 (dd, *J*=14,1,7,5 Hz, 1H), 3,23 (dd, *J*=14,2, 8,5 Hz, 1H), 2,53 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 1,58 (s, 9H).

**130G. Preparación de ácido 4-(2-(4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoico.**

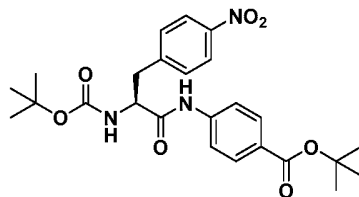


A una solución incolora, transparente de 4-(2-(4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoato de *tert*-butilo (33 mg, 0,057 mmol) en TFA al 50 % en DCM (1 ml) se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar ácido 4-(2-(4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoico (3,9 mg, 12,8 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 518,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,54 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,76 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 4H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,55 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 3,79 (ddd, *J*=12,9, 8,3, 5,2 Hz, 1H), 3,62 (ddd, *J*=12,8, 7,7, 5,3 Hz, 1H), 3,41 - 3,27 (m, 1H), 3,25 - 3,10 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H). HPLC analítica (método A): TR = 9,4 min, pureza = 98 %; Factor X<sub>1a</sub> K<sub>i</sub> = 12,8 nM, aPTT (IC<sub>1,5x</sub>) = 17,5 µM.

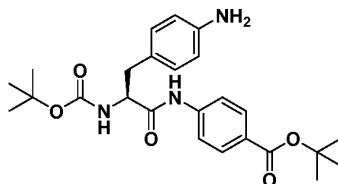
**Ejemplo 131. 4-(2-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(4-(N-metilciclopropanocarboxamido)fenil)propan-amido)benzoato de metilo**



**131A. Preparación de (S)-4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-nitrofenil)propanamido)benzoato de *tert*-butilo**



Se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (0,300 ml, 3,22 mmol) a una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-nitrofenil)propanoico (1,0 g, 3,22 mmol) y 4-aminobenzoato de *tert*-butilo (0,747 g, 3,87 mmol) en piridina (20 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó que llegará gradualmente hasta ta. Después de 2 horas, la reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución 1,0 M de HCl, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se llevó como está. EM (IEN) *m/z*: 486 (M+H)<sup>+</sup>.

**131B. Preparación de (S)-4-(3-(4-aminofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanamido)benzoato de *tert*-butilo**

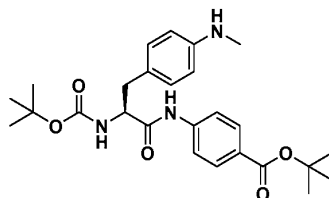
5

Se añadió Pd/C (0,1 g) a una solución de MeOH de (S)-4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-nitrofenil)propanamido)benzoato de *tert*-butilo (1,09 g, 2,25 mmol) y se hidrogenó a 0,38 MPa. Después de agitar durante una noche, la suspensión se filtró a través de un lecho de Celite®, el filtrado se concentró y el residuo resultante se usó como estaba en la siguiente reacción. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 - 7,79 (m, 2H), 7,56 - 7,40 (m, 2H), 7,11 - 6,93 (m, 2H), 6,78 - 6,60 (m, 2H), 5,30 - 4,97 (m, 1H), 4,53 - 4,26 (m, 1H), 3,15 - 2,84 (m, 2H), 1,76 - 1,53 (m, 9H), 1,45 (s a, 9H).

10

**131C. Preparación de (S)-4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(metilamino)fenil)propanamido)benzoato de *tert*-butilo**

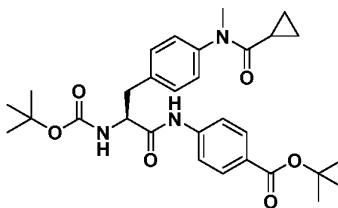
15



20

A una solución de (S)-4-(3-(4-aminofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanamido)benzoato de *tert*-butilo (0,883 g, 1,94 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió NaOMe 0,5 M (19,38 ml), 9,69 mmol en MeOH, seguido de la adición de paraformaldehído en polvo (0,291 g, 9,69 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h y se enfrió hasta ta. Se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (0,367 g, 9,69 mmol) y la mezcla completa se sometió a reflujo durante otras 2 h. Posteriormente, se enfrió a ta, se concentró y se llevó a la siguiente reacción. EM (IEN) *m/z*: 414 (M+H)<sup>+</sup>.

25

**131D. Preparación de (S)-4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(N-metilciclopropanocarboxamido)fenil)propanamido)benzoato de *tert*-butilo**

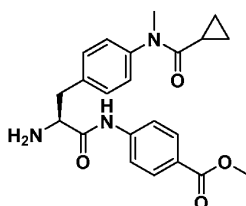
30

Se añadieron (S)-4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(metilamino)fenil)propanamido)benzoato de *tert*-butilo (0,063 g, 0,134 mmol), ácido ciclopropanocarboxílico (0,012 g, 0,134 mmol), T3P (0,171 g, 0,268 mmol, 50 %) y DIPEA (0,23 ml, 1,32 mmol) a EtOAc (5 ml). Después de 2 h, la reacción se detuvo con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2x50 ml), se secó y se evaporó hasta un aceite. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el producto deseado (0,06 g, 83 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 - 8,16 (m, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,29 (s, 4H), 5,20 - 5,07 (m, 1H), 4,60 - 4,46 (m, 1H), 3,29 (s, 4H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,38 - 1,25 (m, 1H), 1,07 - 0,97 (m, 2H), 0,65 - 0,53 (m, 2H).

35

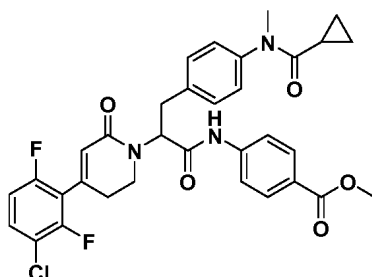
**131E. Preparación de (S)-4-(2-amino-3-(4-(N-metilciclopropanocarboxamido)fenil)propanamido)benzoato de metilo, clorhidrato**

40



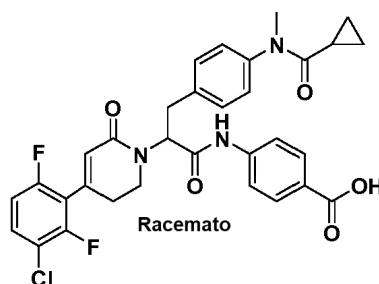
Se añadió TFA (0,5 ml) a una solución de DCM de (S)-4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-(N-metilciclopropanocarboxamido)fenil)-propanamido)benzoato de *tert*-butilo (0,06 g, 0,112 mmol). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró para dar una espuma. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y se trató con SOCl<sub>2</sub> (0,2 ml) gota a gota y se tapó y se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró hasta una película de color amarillo y se usó como estaba en la siguiente reacción. EM (IEN) *m/z*: 396 (M+H)<sup>+</sup>.

**131F. Preparación de 4-(2-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(4-(N-metilciclopropanocarboxamido)fenil)propan-amido)benzoato de metilo**

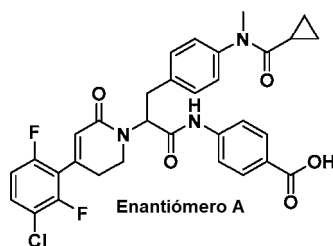


Se añadió (S)-4-(2-amino-3-(4-(N-metilciclopropanocarboxamido)fenil)propanamido)benzoato de metilo, sal clorhidrato (0,045 g, 0,114 mmol) a una solución de DIPEA (0.5 ml) en DCM (1 ml). A esta mezcla se le añadió 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona (23 mg, 0,114 mmol) seguido de DIPEA (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h seguido de la adición de (2-cloro-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (24 mg, 0,114 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se volvió a disolver en metanol (1 ml). A esta solución se le añadió NaOMe (25 %, 0,5 ml) y se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa, dio el producto deseado en forma de un sólido (20 mg). EM (IEN) *m/z*: 622,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (Método C) TR = 7,80 min, pureza = 95 %.

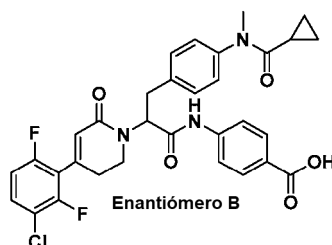
**Ejemplo 132. Preparación de ácido 4-(2-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(4-(N-metilciclopropanocarboxamido) fenil)propanamido)benzoico (racemato)**



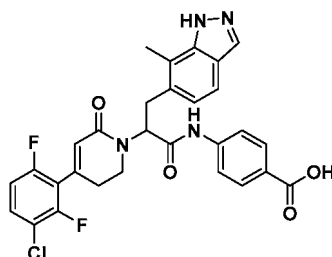
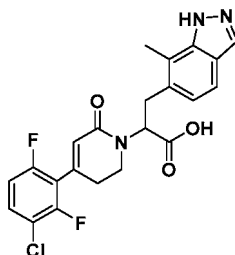
Se disolvió 4-(2-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(4-(N-metilciclopropanocarboxamido)fenil)propan-amido)benzoato de metilo (19 mg, 31 mmol) en MeOH (2 ml) y a esta solución se le añadieron LiOH (200 mg) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, se acidificó, se concentró y se purificó directamente por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título **131** deseado en forma de un sólido de color blanco (10 mg, rendimiento del 53 %). EM (IEN) *m/z*: 608,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>) δ 8,00 - 7,93 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,55 - 7,41 (m, 3H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 6,03 - 6,01 (m, 1H), 5,64 - 5,54 (m, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 3,25 - 3,19 (m, 3H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 2,57 - 2,44 (m, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 2H), 0,90 - 0,85 (m, 2H), 0,61 - 0,49 (m, 2H) ppm. HPLC (Método C) TR = 7,28 min, pureza = 100 %.

**Ejemplo 133. Preparación de ácido 4-(2-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(4-(N-metilciclopropanocarboxamido) fenil)propanamido)benzoico (Enantiómero A)**

5 El Ejemplo 133 (2,0 mg, 32,7 %) se aisló como el isómero que eluyó en primer lugar después de la purificación SFC quiral del Ejemplo 132 usando Chiralcel OJ, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, usando MeOH al 20 %/CO<sub>2</sub> al 80 % a 45 ml/min, 10 MPa, 40 °C. EM (IEN) m/z: 608,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (Método C) TR = 7,28 min, pureza = 98 %.

**Ejemplo 134. Preparación de ácido 4-(2-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(4-(N-metilciclopropanocarboxamido) fenil)propanamido)benzoico (Enantiómero B)**

15 El Ejemplo 134 (2,02 mg, 32 %) se aisló como el isómero que eluyó en segundo lugar después de la purificación SFC quiral del Ejemplo 132 usando Chiralcel OJ, 21 x 250 mm, 5 micrómetros, usando MeOH al 20 %/CO<sub>2</sub> al 80 % a 45 ml/min, 10 MPa, 40 °C. EM (IEN) m/z: 608,2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (Método C) TR = 7,31 min, pureza = 95 %.

**Ejemplo 135. Preparación de ácido 4-(2-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(7-metil-1H-indazol-6-il)propanamido)benzoico****135A. Preparación de ácido (2S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-(7-metil-1H-indazol-6-il)propanoico.**

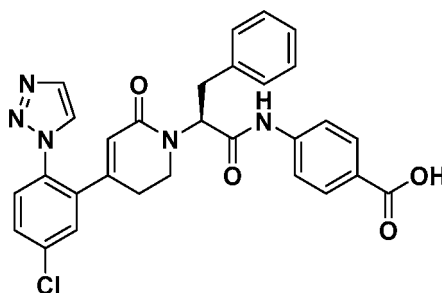
30 A 2-amino-3-(7-metil-1H-indazol-6-il)propanoato de (S)-metilo (41 mg, 176 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona (36 mg, 176 mmol) seguido de TEA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. A esta, después se le añadieron ácido 2-(dietoxifosforil)acético (34 mg, 176 mmol) y piridina (2 ml)



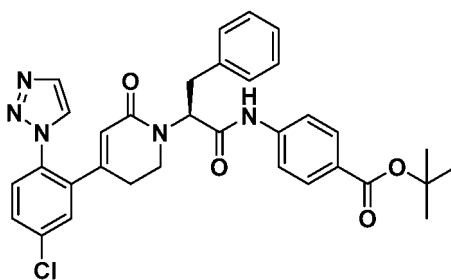
- seguido de POCl<sub>3</sub> (0,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta una masa sólida de color pardo. Este sólido se volvió a disolver en metanol (2 ml) seguido de la adición de una solución de NaOMe (0,1 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió LiOH (0,1 g) seguido de agua (1 ml) y se agitó hasta que se completó la hidrólisis. Se detuvo con agua (20 ml) y gradualmente se acidificó con HCl (1 N).  
 5 Los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2x25 ml), se secaron y se evaporaron hasta una masa oleosa (41 mg, 52 %). CLEM m/z = 446,0 (M+H).

**135B. Preparación de ácido 4-[(2S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-(7-metil-1H-indazol-6-il)propanamido]benzoico.** Al ácido (2S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-(7-metil-1H-indazol-6-il)propanoico (41 mg, 92 μmol) se le añadió DCM (1 ml) seguido de la adición de 4-aminobenzoato de *tert*-butilo (18 mg, 92 μmol) y se enfrió hasta 0 °C. A esta solución enfriada se le añadió POCl<sub>3</sub> (0,25 ml) y se agitó fría durante 1,5 h. Se inactivó con HCl diluido (1 N) y los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2x25 ml), se secaron y se evaporaron. Se volvió a disolver en DCM y se añadió TFA (1 ml) y se agitó a t.a. hasta que se completó la desprotección. Se purificó por HPLC de fase inversa. EM (IEN) m/z: 565,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,53 - 10,47 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 3H), 7,72 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 5,94 - 5,86 (s, 1H), 5,54 - 5,46 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 1H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 3,21 - 3,10 (m, 2H), 2,87 (s, 3H). HPLC (Método B) TR = 1,33 min, pureza = 94 %; Factor X<sub>1a</sub> K<sub>i</sub> = 199 nM, Plasma Kallikrein K<sub>i</sub> = 1,870 nM. aPTT (Cl<sub>1,5x</sub>) = 1,74 μM.

**Ejemplo 136. Preparación de ácido 4-[(2S)-2-[4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanamido]benzoico.**



**136A. Preparación de 4-[(2S)-2-[N-(3-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-3-oxopropil)-2-(dietoxifosforil)acetamido]-3-fenilpropanamido]benzoato de *tert*-butilo**



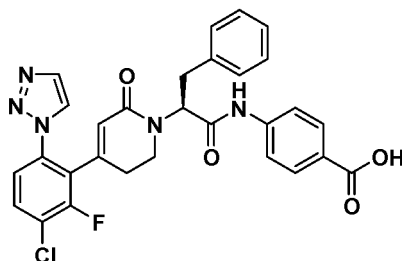
- A 4-(2-amino-3-fenilpropanamido)benzoato de (*S*)-*tert*-butilo, se le añadió HCl (0,019 g, 0,051 mmol) en DCM (1 ml), exceso de DIEA (0,090 ml, 0,514 mmol), después de unos pocos minutos se añadió una solución de DCM (1 ml) de 1-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona (Intermedio 7) (0,012 g, 0,051 mmol). Después de 30 min, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron ácido 2-(dietoxifosforil)acético (0,030 g, 0,154 mmol), piridina (0,033 ml, 0,411 mmol) y una solución de DCM de POCl<sub>3</sub> (4,79 μl, 0,051 mmol). Después de 30 min, la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar (40 mg, 104 %) de una película de color pardo oscuro. CLEM (IEN) m/z: 752,7 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 136B. Preparación de ácido 4-[(2S)-2-[4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanamido]benzoico.**

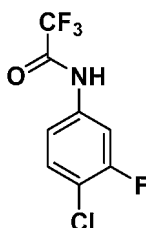
- A 4-(2-(N-(3-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-oxopropil)-2-(dietoxifosforil)acetamido)-3-fenilpropanamido)benzoato de (*S*)-*tert*-butilo (0,040 g, 0,053 mmol) en MeOH (3 ml), enfriado hasta 0 °C, se le añadió NaOMe al 25 % en MeOH (0,319 ml, 0,160 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se trató con TFA al 50 %/DCM (3 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa y el producto se secó por congelación para proporcionar (9 mg, 29 %) de un sólido de color blanco. CLEM (IEN) m/z: 542,5 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,22 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 3H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,38 - 7,27 (m, 5H), 5,77 (s, 1H), 5,48 (dd, J=9,7, 6,6 Hz,

1H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 3,39 (d,  $J=6,4$  Hz, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 8,7 min, pureza >95 %; Factor X<sub>1a</sub> K<sub>i</sub> = 5,73 nM.

**Ejemplo 137. Preparación de ácido 4-[(2S)-2-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-fenilpropanamido]benzoico**

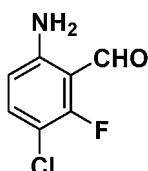


**137A. Preparación de N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida**



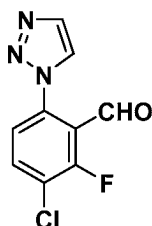
A una suspensión de 4-cloro-3-fluoroanilina (10,67 g, 73,3 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24,5 g) en éter dietílico (300 ml) a -10 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió gota a gota 2,2,2-anhidrido trifluoroacético (12,23 ml, 88 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta ta durante una noche. La mezcla se diluyó con hexano (300 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua enfriada con hielo, NaHCO<sub>3</sub> ac. al 10 % y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido como N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (17 g, 70,4 mmol, rendimiento del 96 %). CLEM (IEN) m/z: 242,1 (M+H)<sup>+</sup>.

**137B. Preparación de 6-amino-3-cloro-2-fluorobenzaldehído**



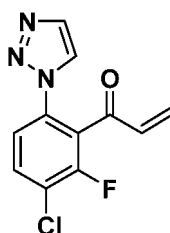
A N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (5 g, 20,70 mmol) en THF (41,4 ml), enfriada hasta -78 °C, se le añadió gota a gota n-butillitio (2,5 M en hexano) (17,39 ml, 43,5 mmol), manteniendo la temperatura interna por debajo de -65 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 10 min, se calentó hasta -50 °C, antes de volverse a enfriar de nuevo hasta -78 °C. Se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (4,81 ml, 62,1 mmol), se agitó a -70 °C durante 10 min, se calentó hasta -40 °C y se detuvo con agua. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc dos veces, se combinó la fase de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido de color pardo como 6-amino-3-cloro-2-fluorobenzaldehído (3,5 g, 20,16 mmol, rendimiento del 97 %). CLEM (IEN) m/z: 174,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**137C. Preparación de 3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído**



A una solución de 6-amino-3-cloro-2-fluorobenzaldehído (0,21 g, 1,210 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a 0 °C se le añadió isoamilnitrito (0,163 ml, 1,210 mmol), seguido de azidotrimetilsilano (0,159 ml, 1,210 mmol) gota a gota. Después de 5 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a ta durante 10 min, después se añadió trimetilsililacetileno (0,344 ml, 2,420 mmol). La reacción se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 1,5 h, la reacción se enfrió a ta y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/EtOAc como eluyentes proporcionó 3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído (0,057 g, rendimiento del 20,88 %) en forma de un sólido de color amarillo obtenido. CLEM (IEN) m/z: 226,0 (M+H)<sup>+</sup>.

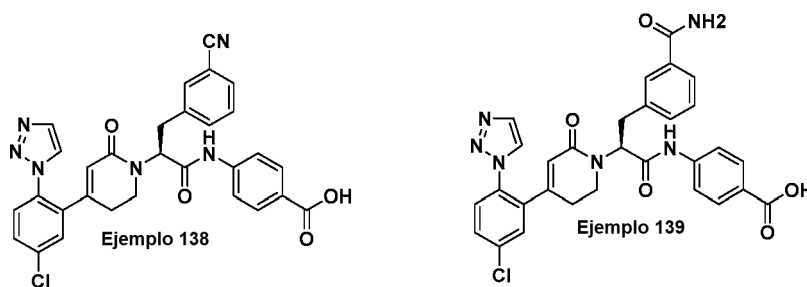
#### 137D. Preparación de 1-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] prop-2-en-1-ona



Se preparó 1-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]prop-2-en-1-ona usando un procedimiento análogo al que se usó para la preparación del Intermedio 7 usando 3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído. EM (IEN) m/z: 252,0 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d<sub>4</sub>) δ 7,81 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,5, 7,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,47 (dd, J=17,6, 10,6 Hz, 1H), 6,08 - 5,96 (m, 2H).

**Ejemplo 137.** Se preparó ácido 4-[(2S)-2-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-fenilpropanamido]benzoico de una manera similar como ácido 4-[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-3-fenilpropanamido]benzoico, como se describe en el Ejemplo 136, reemplazando 1-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]prop-2-en-1-ona con 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona para proporcionar (6,3 mg, 34 %) de un sólido de color blanco. CLEM (IEN) m/z: 560,5 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,24 (d, J=1,1 Hz, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 2H), 7,87 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,69 (dd, J=8,7, 1,7 Hz, 2H), 7,46 (dd, J=8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 5H), 5,68 (s, 1H), 5,48 (dd, J=9,4, 6,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 3,56 (ddd, J=13,0, 8,1, 5,3 Hz, 1H), 3,41 (d, J=6,4 Hz, 1H), 3,14 (dd, J=14,2, 10,0 Hz, 1H), 2,38 (d, J=7,0 Hz, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 8,9 min, pureza >95 %; Factor X<sub>1a</sub> K<sub>i</sub> = 3,24 nM.

#### Ejemplo 138. Preparación de ácido (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(3-cianofenil)propanamido)benzoico y Ejemplo 139 ácido (S)-4-(3-(3-carbamoilfenil)-2-(4-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanamido)benzoico



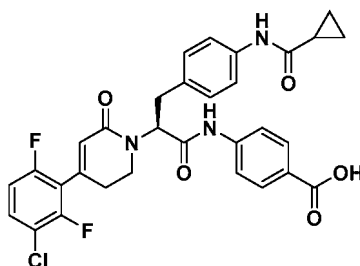
A una solución de DCM frío (0 °C) (5 ml) se le añadió ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(3-cianofenil)propanoico (0,056 g, 0,193 mmol) seguido de 4-aminobenzoato de *tert*-butilo (0,037 g, 0,193 mmol) y piridina (1 ml). A esta mezcla de reacción fría, después se le añadió POCl<sub>3</sub> (0,05 ml) y la mezcla de reacción se agitó fría durante 1 h. La reacción se detuvo con HCl diluido, se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta un aceite. El grupo Boc se retiró tratando el residuo con un HCl 4,0 M en solución de dioxano (0,45 ml) a ta. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a sequedad, se inactivó con H<sub>2</sub>O, los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. La capa acuosa se basificó, se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), se secó y se evaporó hasta una película. El intermedio de amina se disolvió en DCM (5 ml), se trató con TEA (0,1 ml) seguido de la adición de 1-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]prop-2-en-1-ona (31 mg, 131 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h y después se enfrió hasta 0 °C. A la solución fría, se le añadieron ácido dietil-fosfonoacético (26 mg, 131 mmol), piridina (1 ml) y POCl<sub>3</sub> (0,05 ml) y se calentó hasta ta. Después de 2 h, la reacción se concentró para proporcionar una masa sólida que se inactivó con H<sub>2</sub>O, (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta un aceite. El intermedio se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió una solución de NaOMe (25 %, 1 ml) a ta. Después de 1 h, la reacción se diluyó con agua (1 ml) y a la solución resultante se le añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (37 %, 0,2 ml) seguido de una solución de NaOH (1 N,

0,1 ml) y se agitó a ta durante 1,5 h. Posteriormente, la mezcla se concentró para dar un sólido y después se recogió en DCM (5 ml). A la suspensión se le añadió TFA (1,5 ml) y se agitó durante 1 h. Los compuestos del título se aislaron por HPLC de fase inversa.

5 El compuesto **138** se obtuvo en forma de un sólido (3 mg, rendimiento del 4,5 %). EM (IEN)  $m/z$ : 567,2 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,45 - 10,39 (m, 1H), 8,42 - 8,39 (m, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 4H), 7,70 (s, 4H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 5,67 - 5,60 (s, 1H), 5,48 - 5,39 (m, 1H), 3,60 - 3,47 (m, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 3,18 - 3,04 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,87 - 1,74 (m, 2H). HPLC (Método B) TR = 1,45 min, pureza = 98 %; Factor X<sub>1a</sub> K<sub>i</sub> = 41,6 nM.

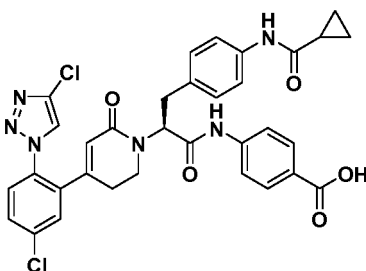
10 El compuesto **139** se obtuvo en forma de un sólido (2,9 mg, rendimiento del 3,35 %). EM (IEN)  $m/z$ : 587,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Shift 10,50 - 10,44 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 4H), 7,85 - 7,82 (m, 1H), 7,69 (d,  $J=8,2$  Hz, 4H), 7,38 (s, 2H), 5,65 - 5,60 (m, 1H), 5,46 - 5,34 (m, 1H), 3,60 - 3,34 (m, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,01 - 1,78 (m, 2H). HPLC (Método B) TR = 1,04 min, pureza = 91 %; Factor X<sub>1a</sub> K<sub>i</sub> = 25,2 nM.

15 **Ejemplo 140. Preparación de ácido (S)-4-(2-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(4-(ciclopropanocarboxamido)fenil)propanamido)benzoico**



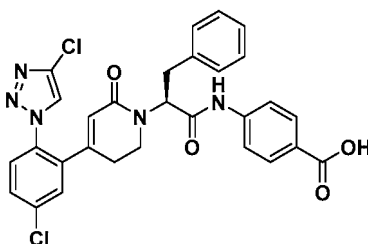
20 El compuesto del título 140 se preparó de una manera similar como el procedimiento descrito para el Ejemplo 132 partiendo de (S)-(1-amino-3-(4-nitrofenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo en lugar de (1-amino-3-(4-nitrofenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo racémico y omitiendo la etapa de metilación. El compuesto 140 deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,71 mg, rendimiento del 10,7 %). CLEM (IEN)  $m/z$ : 594,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,99 (s, 2H), 7,71 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 3H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,07 - 6,04 (m, 1H), 5,58 - 5,52 (m, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 1H), 3,73 - 3,67 (m, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,52 - 2,50 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 0,99 - 0,93 (m, 2H), 0,89 - 0,81 (m, 2H). HPLC analítico (Método C) TR = 6,98 min, pureza 91 %; Factor X<sub>1a</sub> K<sub>i</sub> = 552 nM.

30 **Ejemplo 141. Preparación de ácido (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(4-(ciclopropano carboxamido)fenil)propanamido)benzoico**



35 El compuesto del título 141 se preparó de una manera similar como el procedimiento descrito para el Ejemplo 140 reemplazando 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona con 1-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]prop-2-en-1-ona. El compuesto 141 deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2 mg, rendimiento del 2 %). EM (IEN)  $m/z$ : 659,1 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (Método D) TR = 6,46 min, pureza = 97 %. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8,38 (s, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 2H), 7,74 - 7,48 (m, 7H), 7,26 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,51 - 5,42 (m, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 3,17 - 3,02 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,44 - 1,23 (m, 2H), 0,99 - 0,91 (m, 3H), 0,90 - 0,80 (m, 4H); Factor X<sub>1a</sub> K<sub>i</sub> = 0,92 nM; aPTT (IC<sub>1,5x</sub>) = 2,05 μM.

40

**Ejemplo 142. Preparación de ácido (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoico**

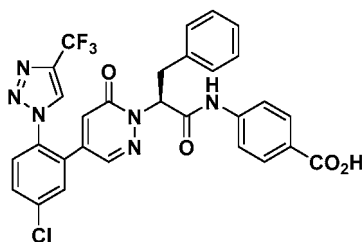
5

El compuesto del título 142 se preparó de una manera similar como el procedimiento descrito par ale Ejemplo 129 reemplazando 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona con 1-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]prop-2-en-1-ona. El compuesto 142 deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,88 mg, rendimiento del 1,64 %). EM (IEN)  $m/z$ : 576,1 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 10,15 - 10,05 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,73 - 7,54 (m, 2H), 7,32 (d,  $J=1,8$  Hz, 4H), 5,79 - 5,74 (m, 4H), 5,51 - 5,44 (m, 1H), 4,57 - 4,53 (m, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 1H), 3,56 - 3,47 (m, 1H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 2,32 - 2,15 (m, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 1H). HPLC (Método C) TR = 6,84 min, pureza = 93 %; Factor X<sub>1a</sub> K<sub>i</sub> = 1,73 nM; aPTT (IC<sub>1,5x</sub>) = 2,39 μM.

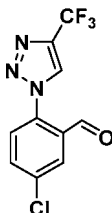
10

**Ejemplo 143. Preparación de ácido 4-[(2S)-2-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il)-3-fenil-propanamido]benzoico.**

15

**143A. Preparación de 5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído**

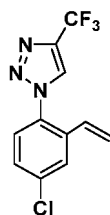
20



Se burbujeó suavemente 3,3,3-trifluoroprop-1-ina gaseosa durante 3 min en una suspensión de 2-azido-5-clorobenzaldehído (160 mg, 0,881 mmol) y Cu<sub>2</sub>O (14 mg, 0,098 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (6 ml). El recipiente de reacción se tapó y la reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído (241 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color beis. EM (IEN)  $m/z$ : 276,3 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,88 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=0,9$  Hz, 1H), 8,10 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 7,78 (dd,  $J=8,4$ , 2,4 Hz, 1H), 7,52 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H).

25

30

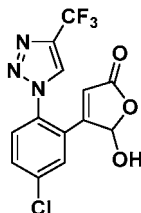
**143B. Preparación de 1-(4-Cloro-2-etenilfenil)-4-(trifluoro-metil)-1H-1,2,3-triazol.**

A una suspensión enfriada (-20 °C) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,54 g, 4,31 mmol) en Et<sub>2</sub>O (12 ml) se le añadió

35

gota a gota una solución de  $n\text{BuLi}$  2,5 M en Hex (1,58 ml, 3,95 mmol). La suspensión resultante de color amarillo se dejó calentar hasta  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 2 h. Después, se añadió gota a gota una solución de 5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]benzaldehído (0,99 g, 3,59 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 ml) para dar una suspensión de color pardo. La suspensión se agitó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min y después la reacción se dejó calentar hasta ta. Después de 17 h, la reacción se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y después se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. La reacción se calentó a ta y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar una espuma de color negro. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 1-(4-cloro-2-etenilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol (0,357 g, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 274,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> y 276,0 ( $\text{M}+2+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

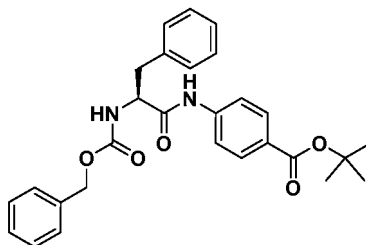
#### 143C. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-hidroxi-2,5-dihidrofuran-2-ona.



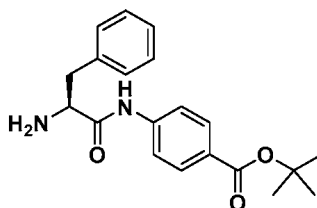
A una solución incolora, transparente, enfriada ( $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) de  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (0,567 g, 1,28 mmol) en TFA (1,3 ml) se le añadió gota a gota una solución incolora, transparente de 1-(4-cloro-2-etenilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol (0,350 g, 1,28 mmol) en DCM (1,3 ml). Durante la adición, la temperatura de reacción no subió de  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de la adición, la solución resultante, de color amarillo pálido, transparente se dejó calentar a ta. Después de 2 h la reacción se enfrió hasta  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió gota a gota  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  adicional (0,283 g) en TFA (0,65 ml). La reacción se dejó calentar hasta ta. Después de 2 h, se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) para dar una suspensión de color rojo pardo. La suspensión se filtró a través de Celite®, eluyendo con DCM. El filtrado bifásico se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (1x). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en DCM y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar 2-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetaldehído (0,370 g) en forma de una espuma de color amarillo pálido. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN)  $m/z$ : 290,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> y 292,3 ( $\text{M}+2+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

A una solución de morfolina (0,12 ml, 1,34 mmol) en dioxano (1,7 ml) se le añadió HCl 6 M (0,22 ml, 1,30 mmol) seguido de monohidrato de ácido glioxílico (0,112 g, 1,21 mmol). A continuación, se añadió una solución de 2-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetaldehído (0,370 g, 1,28 mmol) en dioxano (1,7 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 5 h, la reacción se interrumpió y se enfrió a ta. Se añadieron agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar una espuma dorada de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-5-hidroxi-2,5-dihidrofuran-2-ona (0,112 g, rendimiento del 28 %) en forma de una espuma de color amarillo pálido. EM (IEN)  $m/z$ : 346,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> y 348,3 ( $\text{M}+2+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### 143D. Preparación de 4-[(2S)-2-[(benciloxi)carbonil]amino]-3-fenilpropanamido]benzoato de *terc*-butilo.



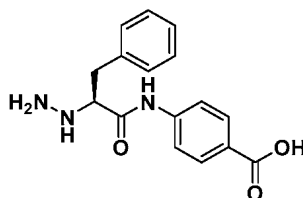
A una solución enfriada ( $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) de ácido (2S)-2-[(benciloxi)carbonil]amino]-3-fenilpropanoico (1,0 g, 3,34 mmol), 4-aminobenzoato de *terc*-butilo (0,646 g, 3,34 mmol) y base de Hunig (1,75 ml, 10,0 mmol) en EtOAc (33,4 ml) se le añadió gota a gota durante 30 min  $\text{T}_3\text{P}$  (3,90 ml, 6,68 mmol). La reacción se agitó a ( $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  1,5 M, salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar una espuma de color blanquecino. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-[(2S)-2-[(benciloxi)carbonil]amino]-3-fenilpropanamido]benzoato de *terc*-butilo (1,26 g, rendimiento del 79 %). EM (IEN)  $m/z$ : 475,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

**143E. Preparación de 4-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanamido]benzoato de *tert*-butilo.**

- 5 Una solución incolora, transparente de 4-[(2S)-2-((benciloxi)carbonil)amino]-3-fenilpropanamido]benzoato de *tert*-butilo (1,2 g, 2,53 mmol) en EtOH (50,6 ml) se desgasificó con argón durante 20 min, después se añadió Pd al 10 %-C (0,269 g, 0,253 mmol). La reacción se presurizó hasta 0,38 MPa de hidrógeno. La reacción se detuvo después de 4 h. Se añadió Celite® y la reacción se filtró a través de Celite® eluyendo con EtOH. El filtrado se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> sat. y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar 4-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanamido]benzoato de *tert*-butilo (0,828 g, rendimiento del 96 %) en forma de una espuma de color blanco. El material se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 341,2 (M+H)<sup>+</sup>.

**143F. Preparación de ácido 4-[(2S)-2-hidrazinil-3-fenilpropanamido]benzoico, clorhidrato.**

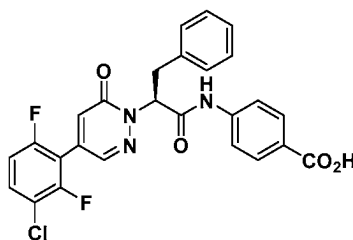
15



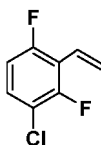
- 20 A una solución incolora, transparente, enfriada (0 °C) de 4-[(2S)-2-amino-3-fenilpropanamido]benzoato de *tert*-butilo (0,828 g, 2,43 mmol) en DCM (16,2 ml) se le añadió gota a gota una solución incolora, transparente de 3-(4-cianofenil)-1,2-oxaziridin-2-carboxilato de *tert*-butilo (0,599 g, 2,43 mmol) en DCM (1 ml). Después de la adición, la reacción se dejó calentar hasta ta. Después de 24 h, la reacción se detuvo y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-[(2S)-2-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)amino]-3-fenilpropanamido]benzoato de *tert*-butilo (0,714 g, rendimiento del 64 %) en forma de una espuma de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 456,2 (M+H)<sup>+</sup>.
- 25 A una solución incolora, transparente de 4-[(2S)-2-(((*tert*-butoxi)carbonil)amino)amino]-3-fenilpropanamido]benzoato de *tert*-butilo (0,100 g, 0,22 mmol) en dioxano (1,75 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,55 ml, 2,20 mmol). La solución de color amarillo pálido se agitó a ta. Con el tiempo, la reacción se convirtió en una suspensión de color blanco. Después de 24 h, el sólido se recogió por filtración, se aclaró con dioxano, se secó al aire y se secó al vacío para dar ácido 4-[(2S)-2-hidrazinil-3-fenilpropanamido]benzoico, clorhidrato (0,0394 g, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 300,4 (M+H)<sup>+</sup>.

**143G. Preparación de ácido 4-[(2S)-2-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il)-3-fenilpropanamido]benzoico**

- 35 Una solución de color amarillo pálido, transparente de ácido 4-[(2S)-2-hidrazinil-3-fenilpropanamido]benzoico, clorhidrato (0,020 g, 0,060 mmol) y 4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-hidroxifuran-2(5H)-ona (0,021 g, 0,060 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 142C, en MeOH (1,2 ml) se calentó a 150 °C en un microondas durante 30 min. La solución resultante de color burdeos se enfrió hasta ta. La purificación por cromatografía de fase inversa, dio después de la concentración y la liofilización, ácido 4-[(2S)-2-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il)-3-fenilpropanamido]benzoico (0,62 mg, rendimiento del 1,7 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 609,3 (M+H)<sup>+</sup> y 611,4 (M+2+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,89 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 2H), 7,80 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 1H), 7,71 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 3H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 3H), 6,80 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 5,84 - 5,79 (m, 1H), 3,51 - 3,47 (m, 2H). RMN <sup>19</sup>F (471 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ -62,55. HPLC analítica (Método A) TR = 9,67 min, pureza = 99,6 %;
- 45 Factor Xla Ki = 5,5 nM, Plasma Kallikrein Ki = 569 nM.

**Ejemplo 144. Preparación de ácido 4-[(2S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il]-3-fenilpropanamido]benzoico**

5

**144A. Preparación de 1-cloro-3-etnil-2,4-difluorobenceno.**

- 10 A una suspensión enfriada (-20 °C) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (6,68 g, 18,7 mmol) en Et<sub>2</sub>O (48,6 ml) se le añadió gota a gota nBuli 2,5 M en Hex (6,80 ml, 17,0 mmol). La suspensión resultante de color amarillo se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 2 h. En un matraz separado, se preparó una solución de 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído (3,0 g, 17,0 mmol) en Et<sub>2</sub>O (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Después, la solución del iluro se añadió mediante una cánula para dar una suspensión espesa. La suspensión se agitó a 0 °C durante 30 min y después la reacción se dejó calentar hasta ta. Después de 22 h, la reacción se enfrió a 0 °C y después se añadió agua. La reacción se calentó a ta y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color naranja pardo que pesaba 3,20 g. La purificación mediante cromatografía de fase normal proporcionó 1-cloro-3-etnil-2,4-difluorobenceno (0,510 g, rendimiento del 13 %) en forma de un líquido incoloro transparente. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (td, J=8,5, 5,5 Hz, 1H), 6,84 (td, J=9,4, 1,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=18,0, 12,0 Hz, 1H), 6,07 (d, J=17,9 Hz, 1H), 5,65 (dd, J=12,1, 1,1 Hz, 1H).

**144B. Preparación de 4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-2,5-dihidrofuran-2-ona.**

25

- A una solución incolora, transparente, enfriada (-5 °C) de Pb(OAc)<sub>4</sub> (1,27 g, 2,86 mmol) en TFA (2,86 ml) se le añadió gota a gota una solución incolora, transparente de 1-cloro-3-etnil-2,4-difluorobenceno (0,500 g, 2,86 mmol) en DCM (2,8 ml). Durante la adición, la temperatura de reacción no subió de 2 °C. Después de la adición, la solución resultante, de color amarillo pálido, transparente se dejó calentar a ta. Después de 2 h, se añadió gota a gota agua (10 ml) para dar una suspensión de color rojo pardo. La suspensión se filtró a través de Celite®, eluyendo con DCM. El filtrado bifásico se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (1x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)acetaldehído (0,639 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido, transparente. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- A una solución de morfolina (0,26 ml, 3,0 mmol) en dioxano (1,8 ml) se le añadió HCl 6 M (0,487 ml, 2,92 mmol) seguido de monohidrato de ácido glioxílico (0,250 g, 2,72 mmol). A continuación, se añadió una solución de 2-(3-cloro-2,6-difluorofenil)acetaldehído (0,546 g, 2,87 mmol) en dioxano (2,0 ml). La mezcla de reacción bifásica resultante se calentó a reflujo. Después de 2 h, la reacción se interrumpió y se enfrió a ta. Se añadió agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color verde que solidificó a alto vacío para dar un aceite de color verde que pesaba 0,657 g. Después, se añadió un mezcla 1:1 de Hex/Et<sub>2</sub>O (2 ml) y la sonicación dio una suspensión. El sólido se recogió por filtración aclarando con una mezcla 1:1 de Hex/Et<sub>2</sub>O, se secó al aire y se secó al vacío para dar 4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-2,5-dihidro-furan-2-ona (0,240 g, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 246,9 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,16 (s a, 1H),



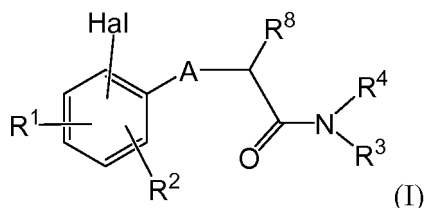
7,86 (td,  $J=8,7, 5,6$  Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,63 (s a, 1H).

**144C. Preparación de ácido 4-[(2S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il]-3-fenilpropanamido]benzoico**

5 Una suspensión de color blanco de ácido 4-[(2S)-2-hidrazinil-3-fenilpropanamido]benzoico, clorhidrato (0,020 g, 0,060 mmol), preparada como se describe en el **Ejemplo 143F**, y 4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-2,5-dihidrofuran-2-ona (0,015 g, 0,060 mmol) en MeOH (1,2 ml) se calentó a 150 °C en un microondas durante 30 min. La purificación por cromatografía de fase inversa dio, después de la concentración y la liofilización, ácido 4-[(2S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il]-3-fenilpropanamido]benzoico (1,09 mg, rendimiento del 3,6 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN)  $m/z$ : 510,3 (M+H)<sup>+</sup> y 512,3 (M+2+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,14 - 8,11 (m, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,66 (td,  $J=8,7, 5,5$  Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,24 (t,  $J=7,4$  Hz, 4H), 7,08 (d,  $J=0,8$  Hz, 1H), 5,90 (dd,  $J=8,5, 7,2$  Hz, 1H), 3,61 - 3,57 (m, 2H). RMN <sup>19</sup>F (471 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  -114,86 (d,  $J=4,3$  Hz), -115,45 (d,  $J=2,9$  Hz). HPLC analítica (Método A) TR = 6,0 min, pureza = 99,1 %; Factor Xla  
15 Ki = 1,030 nM, Plasma Kallikrein Ki = 6,900 nM.

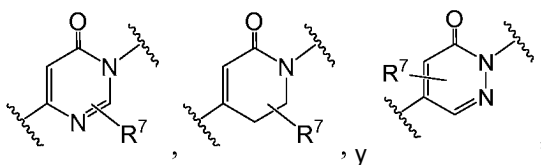
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



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

A se selecciona independientemente entre



Hal es halógeno;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halógeno, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>, -OR<sup>b</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>10</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>5</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>;

como alternativa, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(N-CN)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CR<sup>b</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=S)NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>6</sup> y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub> carbociclilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, OR<sup>b</sup>, halógeno, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>, -(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup> y -(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>, halógeno, OR<sup>b</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, arilo sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, =O, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>b</sup>, Si(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y C(=NOH)NH<sub>2</sub>;

R<sup>11</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo y heterociclilo;

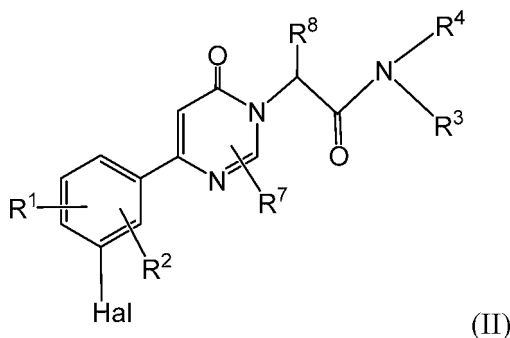
R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>; o R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>c</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>

sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;  
 R<sup>d</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;  
 R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5  
 5 R<sup>f</sup>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>f</sup>, SR<sup>f</sup>  
 y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>;  
 R<sup>f</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br,  
 cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>f</sup> y R<sup>f</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo  
 heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;  
 10 p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

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



15

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

Hal se selecciona independientemente entre F, Cl y Br;  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>, -OR<sup>b</sup>, -  
 20 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>10</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4-6  
 miembros sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>;  
 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido  
 con 1-5 R<sup>5</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;  
 R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>;  
 25 como alternativa, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico  
 sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;  
 R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, =O, -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(N-CN)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CR<sup>b</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>,  
 30 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=S)NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4  
 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>6</sup> y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>;  
 R<sup>6</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno,  
 alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub> carbociclilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo  
 35 de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;  
 R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, OR<sup>b</sup>, halógeno, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>, alquino C<sub>2-6</sub>  
 sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>, -(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup> y -(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 5 a 10 miembros  
 que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>;  
 40 R<sup>9</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>, halógeno,  
 OR<sup>b</sup>, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup> -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de  
 carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>;  
 R<sup>10</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, alquino C<sub>2-6</sub>,  
 45 alquino C<sub>2-6</sub>, arilo sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-heterociclilo de  
 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, halógeno, CN, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>b</sup>, Si(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y C(=NOH)NH<sub>2</sub>;  
 R<sup>11</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo y  
 heterociclilo;  
 50 R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub>  
 sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>; o R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un  
 anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;  
 R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub>  
 55 sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>c</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueniilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquiniilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

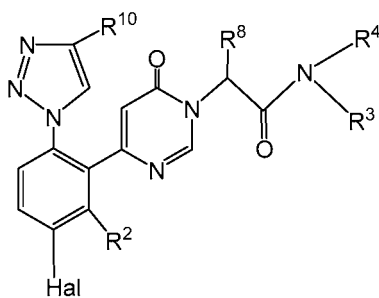
5 R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>f</sup>, alqueniilo C<sub>2-6</sub>, alquiniilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>f</sup>, SR<sup>f</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>;

R<sup>f</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>f</sup> y R<sup>f</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

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



(III)

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

Hal se selecciona independientemente entre F, Cl y Br;

20 R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre H, F y Cl;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>5</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;

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

25 como alternativa, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N=CR<sup>b</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>C(=S)NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>5</sup> y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;

30 R<sup>6</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>b</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub> carbociclilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

35 R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo sustituido con 1-5 R<sup>9</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, OR<sup>b</sup>, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup> y heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>b</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

40 R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueniilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquiniilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>f</sup>, alqueniilo C<sub>2-6</sub>, alquiniilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo;

50 R<sup>f</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo;

n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y

p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

55 4. El compuesto de la reivindicación 3 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Hal se selecciona independientemente entre F, Cl y Br;

R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre H, F y Cl;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo sustituido con 1-5 R<sup>5</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;

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

R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N=CR<sup>b</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>C(=S)NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>5</sup> y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;

R<sup>6</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>b</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub> carbociclilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre -CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con 1-5 R<sup>9</sup> y -CH<sub>2</sub>-heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, OR<sup>b</sup>, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NHC(O)R<sup>b</sup>, fenilo sustituido con 1-3 R<sup>10</sup> y heteroarilo sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>b</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>f</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo;

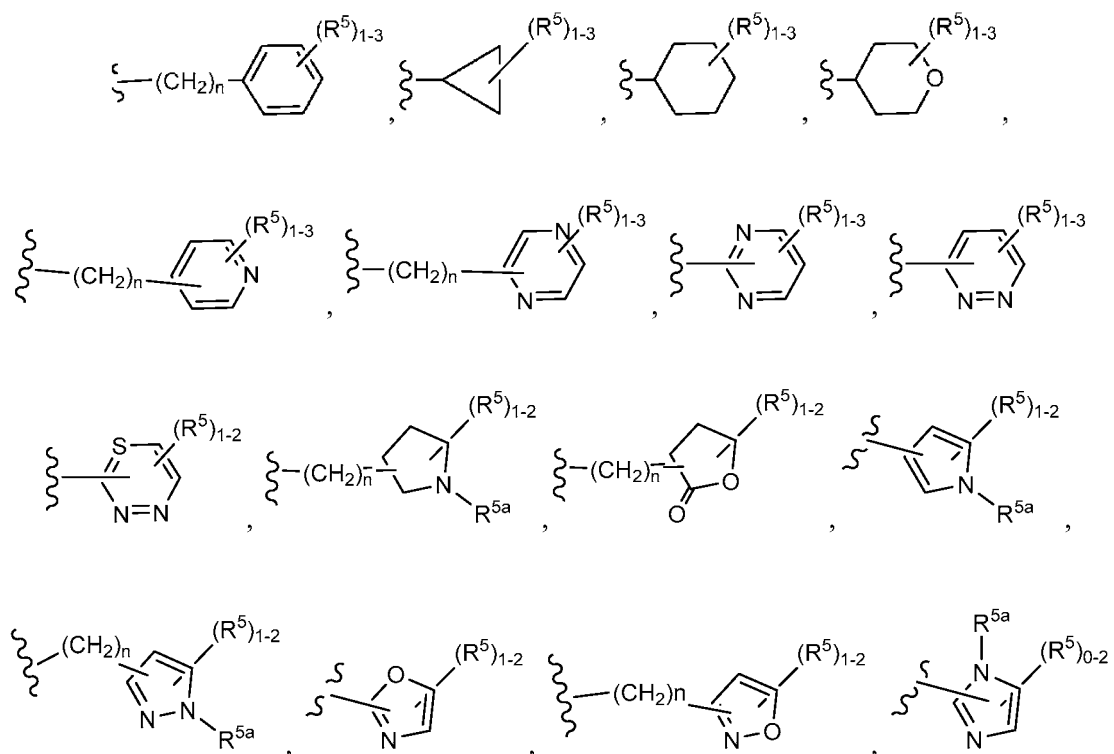
R<sup>f</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo;

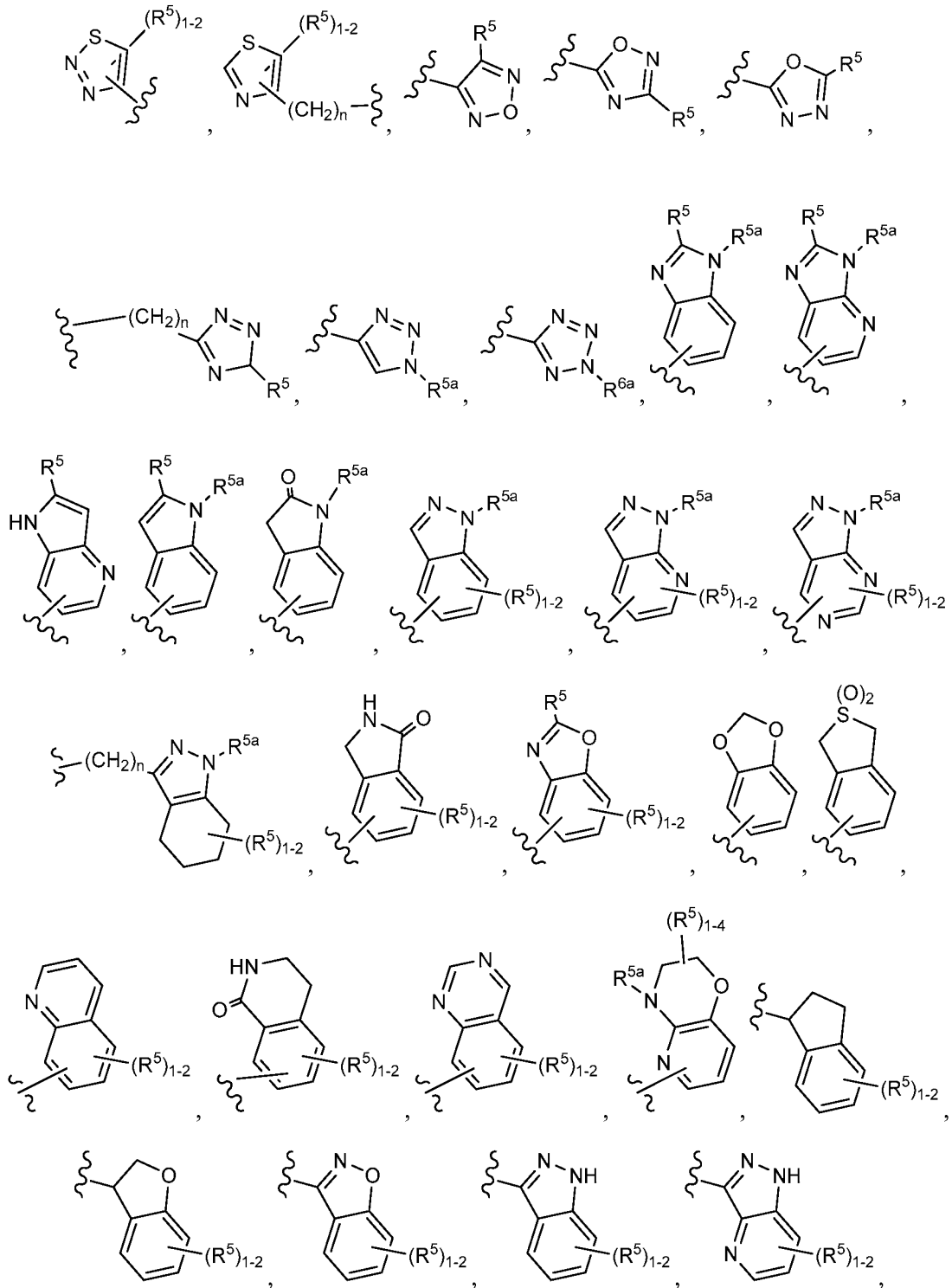
n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y

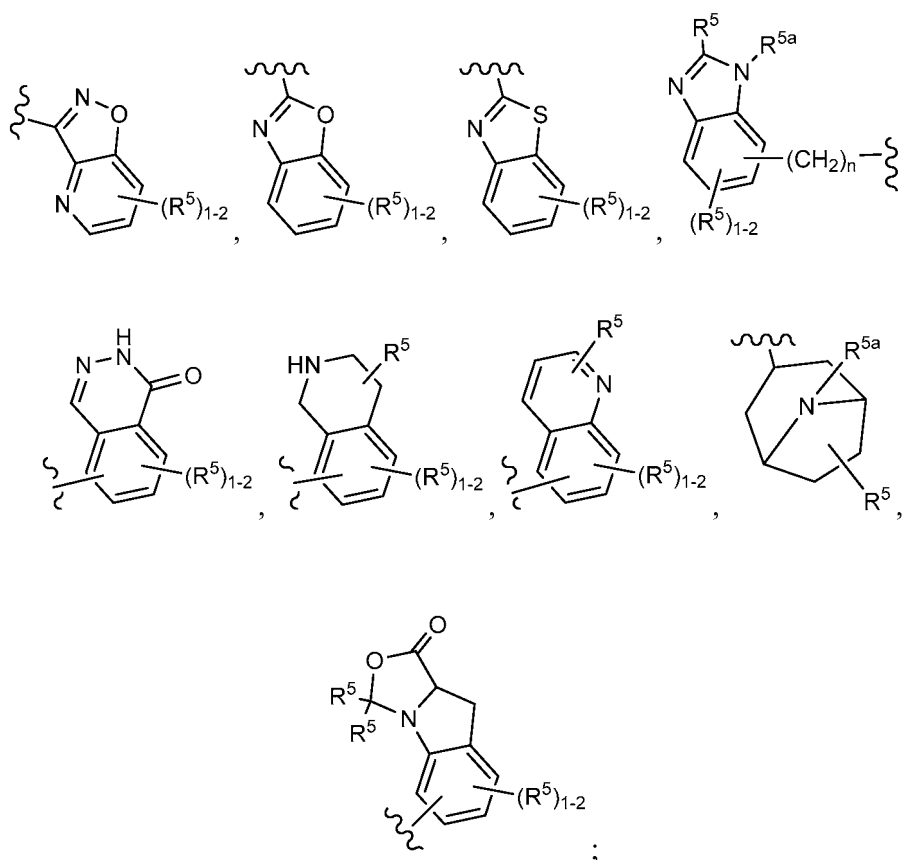
p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

5. El compuesto de la reivindicación 4 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre





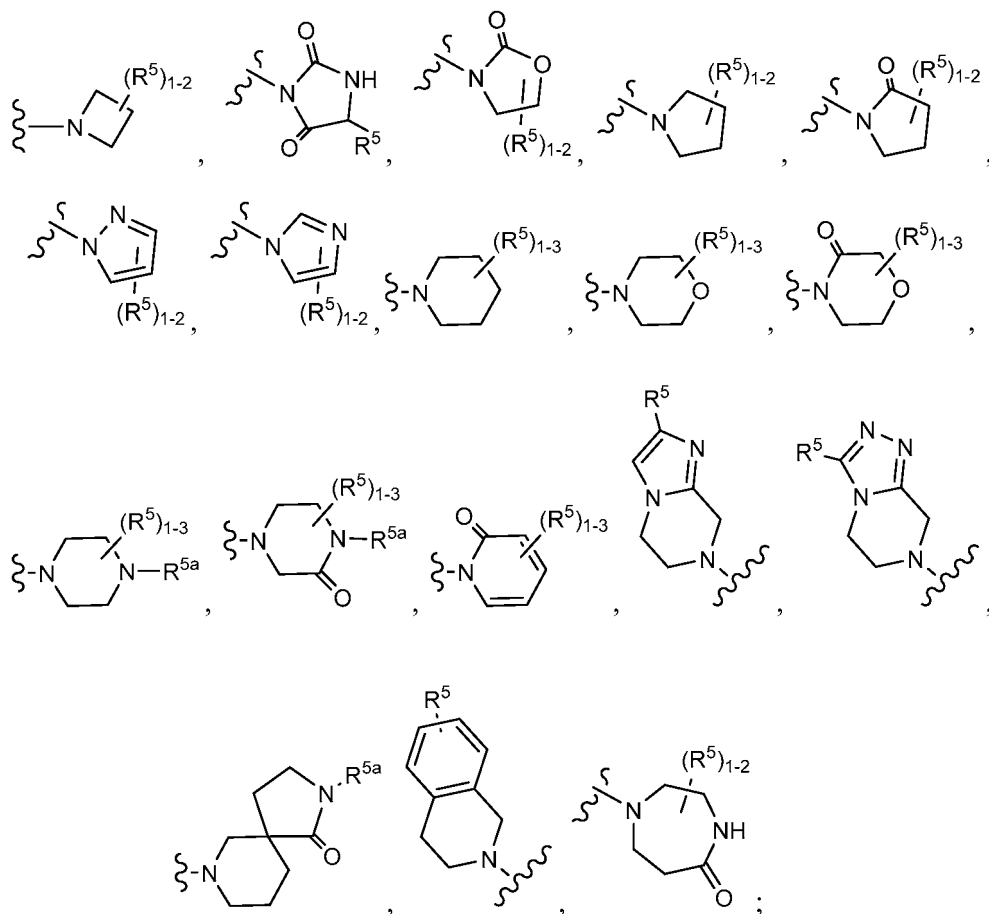


5 y

- 10 R<sup>4</sup> es H;  
 R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>6</sup> y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>;
- 15 R<sup>5a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo sustituido con 1-5 R<sup>6</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>;
- 20 R<sup>6</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>b</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub> carbociclilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;
- R<sup>8</sup> es -CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>;
- R<sup>9</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;
- R<sup>10</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>b</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;
- 25 R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>; o R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>
- R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;
- 30 R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>f</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo;
- R<sup>f</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo;
- 35 n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2 y 3; y  
 p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

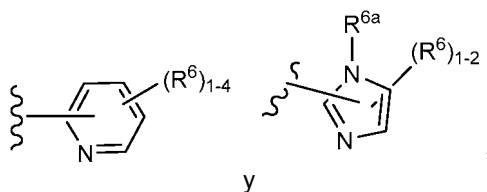
6. El compuesto de la reivindicación 4 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 40 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre



5

- 10  $R^5$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ , =O, CN,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-OR^b$ ,  $-NR^aR^a$ ,  $-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-NR^aC(=O)OR^b$ ,  $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ ,  $-C(=O)NR^a-R^a$ ,  $-S(=O)_2NR^aR^a$ ,  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-(CH_2)_n$ -arilo sustituido con 1-5  $R^6$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5  $R^6$ ;
- 15  $R^{5a}$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 1-5  $R^6$ ,  $-(CH_2)_n$ -arilo sustituido con 1-5  $R^6$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros seleccionado entre



- 20  $R^6$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H,  $-(CH_2)_n-OR^b$ ,  $-(CH_2)_nNH_2$ ,  $-(CH_2)_nCN$ , halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$ ,  $-(CH_2)_n-OR^b$ ,  $-(CH_2)_n$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  y  $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5  $R^e$ ;
- $R^{6a}$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R^e$ ;
- 25  $R^a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  o  $R^a$  y  $R^a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R^e$ ;
- $R^b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R^e$ ; y
- $R^e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, OH y =O.

7. El compuesto de la reivindicación 4 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

$R^3$  es alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 1-5  $R^5$ ;  
 $R^4$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$ ;



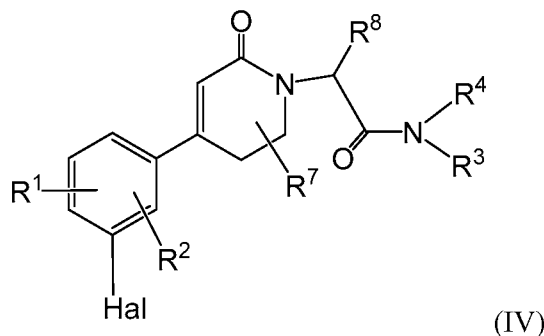
R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -OR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup> y -C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> o R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

5 R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>; y

R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN y =O.

8. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (IV):



10

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

Hal se selecciona independientemente entre F, Cl y Br;

15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>, -OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>10</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con 1-5 R<sup>10</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>, carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>5</sup> y -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;

20 R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>;

como alternativa, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;

25 R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(N-CN)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CR<sup>a</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=S)NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>6</sup> y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>6</sup>;

30 R<sup>6</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, OR<sup>b</sup>, halógeno, NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y alquilo C<sub>1-3</sub>;

35 R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>, -(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-5 R<sup>9</sup> y -(CR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>, halógeno, OR<sup>b</sup>, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, -S(O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup> -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>;

40 R<sup>10</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R<sup>11</sup>, halógeno, CN, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>b</sup>, Si(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y C(=NOH)NH<sub>2</sub>;

45 R<sup>11</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo y heterociclilo;

R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>; o R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

50 R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>c</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

55 R<sup>d</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

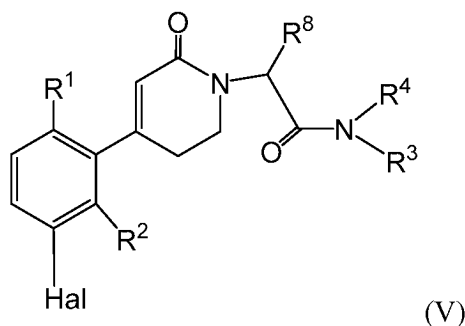
R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>f</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>f</sup>, SR<sup>f</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>;

5 R<sup>f</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>f</sup> y R<sup>f</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

10 9. El compuesto de la reivindicación 8 que tiene la Fórmula (V):

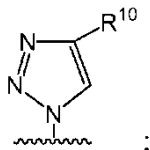


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

15

Hal se selecciona independientemente entre F, Cl y Br;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, y



20

R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre H, F y Cl;

R<sup>3</sup> es fenilo sustituido con 1-5 R<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup> es H;

25

R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(N-CN)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CR<sup>b</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=S)NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>;

30

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre -CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, OR<sup>b</sup>, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>b</sup> y -C(O)OR<sup>b</sup>;

35

R<sup>10</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con F y Cl;

R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, o R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

40

R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

R<sup>c</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sup>d</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;

45

R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>f</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>f</sup>, SR<sup>f</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>;

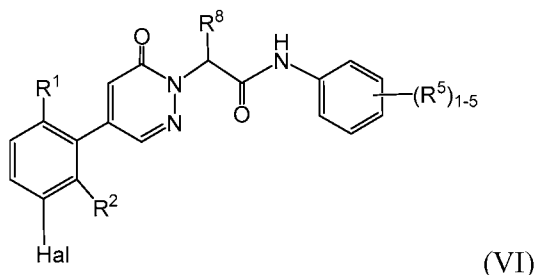
R<sup>f</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>f</sup> y R<sup>f</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

50

n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

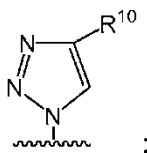
10. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (VI):



5

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

- 10 Hal se selecciona independientemente entre F, Cl y Br;  
 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, y



- 15 R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre H, F y Cl;  
 R<sup>5</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, =O, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(N-CN)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(NH)NHR<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CR<sup>b</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(=S)NR<sup>a</sup>C(=O)R<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>S(=O)<sub>p</sub>R<sup>c</sup>;   
 20 R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre -CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con 1-5 R<sup>9</sup>;  
 R<sup>9</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, OR<sup>b</sup>, CN, -NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 1-3 R<sup>10</sup> y heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub> y sustituido con 1-3 R<sup>10</sup>;  
 25 R<sup>10</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, C(=O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>, C(=O)OR<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>b</sup> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con F y Cl;  
 R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>; o R<sup>a</sup> y R<sup>a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;  
 30 R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;  
 35 R<sup>c</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;  
 R<sup>d</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sup>e</sup>;  
 R<sup>e</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sup>f</sup>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo, CO<sub>2</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>f</sup>, SR<sup>f</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>f</sup>;  
 40 R<sup>f</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo, o R<sup>f</sup> y R<sup>f</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 n, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 y 4;  
 p, en cada caso, es un número entero independientemente seleccionado entre 0, 1 y 2.

45

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:

- 50 ácido (S)-4-(2-(4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoico;  
 2-{4-[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-fenilpropanamido]-1H-pirazol-1-il}acetato de metilo;

- ácido 2-{4-[(2S)-2-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-fenilpropanamido]-1H-pirazol-1-il}acético;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N,3-difenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(piridin-4-il)propanamida;
- 5 ácido (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoico;
- ácido (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoico;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)propanamida;
- 10 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1H-indazol-6-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida;
- 15 (S)-N-bencil-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)fenil)acetato de etilo;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1-(ciclopentilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fenilpropanamida;
- 20 (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoato de metilo;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2-oxoindolin-5-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(4-(piridin-4-ilmetil)fenil)propanamida;
- 25 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(4-(piridin-4-il)fenil)propanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1H-indol-4-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-3-fenilpropanamida;
- 30 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2,2-dioxido-1,3-dihidrobenzo[c]tiófen-5-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(quinolin-5-il)propanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(quinoxalin-6-il)propanamida;
- 35 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(quinazolin-6-il)propanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-fenilpropanamida;
- 40 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(3-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2,2-dimetil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)-3-fenilpropanamida;
- 45 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(1,2,3-tiadiazol-5-il)propanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(4-(3-oxomorfolino)fenil)-3-fenilpropanamida;
- 50 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(6-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo;
- 55 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)propanamida;
- (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoato de etilo;
- 60 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(6-cianopiridin-3-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)fenil)acetato de etilo;
- 65 (S)-N-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-

- fenilpropanamida;  
 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)propanamida;  
 (2S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((1-metilpirrolidin-3-il)metil)-3-fenilpropanamida;  
 5 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-((2S)-1-(4-(2-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona;  
 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(tiazol-2-il-metil)propanamida;  
 10 S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-3-fenilpropanamida;  
 (S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(4-(4-clorofenil)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona;  
 (S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-oxo-1-(3-oxopiperazin-1-il)-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona;  
 15 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((1R,3r,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-3-fenilpropanamida;  
 (S)-1-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoil)-1,4-diazepan-5-ona;  
 20 (S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona;  
 (S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-oxo-3-fenil-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)propan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona;  
 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2-metoxietil)-N-metil-3-fenilpropanamida;  
 25 (S)-N-(3-amino-3-oxopropil)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida;  
 (S)-3-(1-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4(3H)-ona;  
 30 (S)-3-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)propanoato de metilo;  
 (S)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida;  
 (S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona;  
 35 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(4-sulfamoilbencil)propanamida;  
 (S)-7-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo;  
 40 7-(((S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoil)-2-metil-2,7-diazaespiro[4,5]decan-1-ona);  
 (S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona;  
 (S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(4-metilpipemzin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona;  
 45 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)propanamida;  
 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(piridin-2-il-metil)propanamida;  
 50 (S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona;  
 (S)-3-(1-(4-bencilpiperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4(3H)-ona;  
 (S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-oxo-3-fenil-1-(4-fenilpiperidin-1-il)propan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona;  
 55 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(piridin-4-il-metil)propanamida;  
 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(4-metoxibencil)-3-fenilpropanamida;  
 60 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(4-clorobencil)-3-fenilpropanamida;  
 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(piridin-3-il-metil)propanamida;  
 (S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-morfolino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona;  
 65 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((1-metil-1H-indazol-5-il)metil)-3-fenilpropanamida;

- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((3-isopropilisoxazol-5-il)metil)-3-fenilpropanamida;
- (S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(4-hidroxiopiperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona;
- 5 (S)-N-(2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperazin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona;
- 10 (S)-1-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoil)piperidin-4-sulfonamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2-metoxietil)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2-hidroxietil)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-isopentil-3-fenilpropanamida;
- 15 (S)-3-(1-(azetidín-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4(3H)-ona;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-propilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(3-(dimetilamino)propil)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)metil)propanamida;
- 20 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(4-ciano-3-fluorofenil)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)-3-fenilpropanamida;
- 25 (S)-N-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(4-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-2-fluorofenil)-3-fenilpropanamida
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-3-fenilpropanamida;
- 30 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-N-(3-amino-1H-indazol-5-il)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida;
- 35 (S)-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-(1-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)pirimidin-4(3H)-ona;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(2-(pirazin-2-il)etil)propanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((S)-2-oxotetrahidrofurano-3-il)-3-fenilpropanamida;
- 40 (S)-N-(1-(2-(4-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)acetamida;(S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(4-hidroxiciclohexil)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-ciclohexil-3-fenilpropanamida;
- 45 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(5-metil-6H-1,3,4-tiadiazin-2-il)-3-fenilpropanamida;
- 50 ácido 2-((1S,4r)-4-((S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)ciclohexil)acético;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)propanamida;
- 55 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(5-ciclobutil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-6-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)nicotinamida;
- (S)-N-(4-carbamimidolifenil)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida;
- 60 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(6-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-N-(6-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(7-clorobenzo[d]isoxazol-3-il)-3-fenilpropanamida;
- 65 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-((2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metil)-3-fenilpropanamida;

- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(3-oxoisindolin-5-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamido)benzamida;
- 5 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)propanamida;
- (S)-N-(benzo[d]isoxazol-3-il)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenilpropanamida;
- 10 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)propanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(6-(trifluorometil)quinolin-4-il)propanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(6-(trifluorometil)quinolin-4-il)propanamida;
- 15 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(6-(trifluorometil)quinolin-4-il)propanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(6-cloroquinolin-4-il)-3-fenilpropanamida;
- 20 (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(1H-indazol-3-il)-3-fenilpropanamida;
- (S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-fenil-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)propanamida;
- (2S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-fenilpropanamida;
- 25 (2S)-2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-N-(2,3-dihidrobenzofuran-3-il)-3-fenilpropanamida;
- ácido 4-{2-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanamido}benzoico;
- ácido 4-{2-[4-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanamido}benzoico;
- 30 4-(2-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(4-(N-metilciclopropanocarboxamido)fenil)propanamido)benzoato de metilo;
- ácido 4-(2-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(4-(N-metilciclopropanocarboxamido)fenil)propanamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(4-(N-metilciclopropanocarboxamido)fenil)propanamido)benzoico;
- 35 ácido 4-(2-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(7-metil-1H-indazol-6-il)propanamido)benzoico;
- ácido 4-[(2S)-2-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanamido}benzoico;
- 40 ácido 4-[(2S)-2-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-3-fenilpropanamido}benzoico;
- ácido (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(3-cianofenil)propanamido)benzoico;
- ácido (S)-4-(3-(3-carbamoilfenil)-2-(4-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propanamido)benzoico;
- 45 ácido (S)-4-(2-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(4-(ciclopropanocarboxamido)fenil)propanamido)benzoico;
- ácido (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-(4-(ciclopropanocarboxamido)fenil)propanamido)benzoico;
- 50 ácido (S)-4-(2-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-fenilpropanamido)benzoico;
- ácido 4-[(2S)-2-(4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il)-3-fenilpropanamido]benzoico; y
- ácido 4-[(2S)-2-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-il)-3-fenilpropanamido]benzoico.

55 12. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un excipiente o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

60 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

65 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico seleccionado entre trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.