

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 987**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01) **A61P 7/00** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2016** **PCT/US2016/037823**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2016** **WO16205482**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2016** **E 16732191 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019** **EP 3310777**

54 Título: **Macrociclos de diamida como inhibidores del factor XIA**

30 Prioridad:

19.06.2015 US 201562181875 P

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

26.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 762 987 T3

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

DESCRIPCIÓN

Macrociclos de diamida como inhibidores del factor XIA

5 **Campo de la invención**

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

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 postraducciona 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 Xla (FXla). El factor Xla 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 Xla desempeña un papel clave en la propagación de este bucle de amplificación y por lo tanto, es una diana atractiva para la terapia antitrombótica.

Una forma alternativa de iniciar la coagulación es operativa, cuando se expone la sangre a superficies artificiales. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción por la superficie del factor XII da lugar a un cambio conformacional en la molécula del factor XII, facilitando de este modo la activación a moléculas de factor XII proteolíticas activas (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) tiene una serie de proteínas diana, incluyendo la precaliceína plasmática y el factor XI.

La precaliceína 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 caliceína plasmática tiene un 58 % de homología con el factor XI. Se cree que la caliceína plasmática desempeña un papel clave en una serie de trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la caliceína 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 caliceína plasmática, que escinde al cininógeno de alto peso molecular, liberando bradiquinina y causando un aumento de la permeabilidad vascular. Se ha demostrado que el tratamiento con un inhibidor de la caliceína plasmática de molécula grande trata eficazmente el HAE al prevenir la liberación de bradiquinina que causa una mayor permeabilidad vascular (Lehmann, A., "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery", *Expert Opin. Biol. Ther.*, 8:1187-1199 (2008)).

El sistema de caliceína-cinina es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente, se ha publicado que la caliceína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares retinales en ratas diabéticas (Clermont, A. et al., "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats", *diabetes*, 60:1590-1598 (2011)). Además, la administración del inhibidor de la caliceína 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 caliceína 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 caliceína plasmática 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.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos macrocíclicos, sus análogos, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos del factor XIa o inhibidores duales del factor XIa y de la calicreína plasmática.

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.

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.

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.

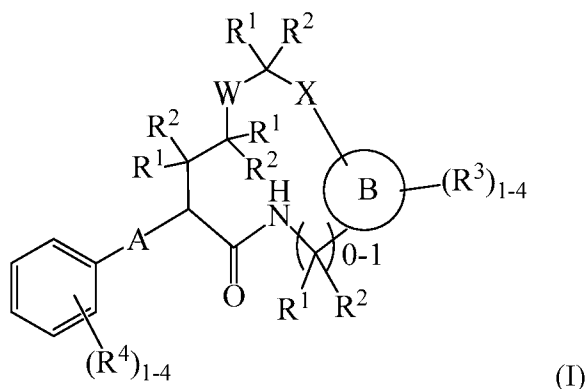
Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente uno o dos agentes distintos.

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

Descripción detallada de la invención

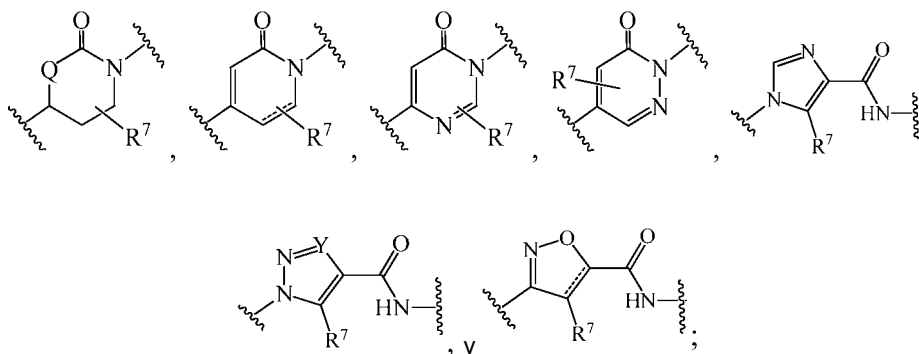
I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

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



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

A se selecciona independientemente entre



- 5 ---- es un enlace opcional;
El anillo B se selecciona independientemente entre arilo y heterociclilo de 5 a 10 miembros;
Q se selecciona independientemente entre O, NH y CH₂;
W se selecciona independientemente entre (CR¹R²)₁₋₂, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);
X se selecciona independientemente entre -CR⁸NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-; con la condición de que cuando W
10 es O, NH y N(alquilo C₁₋₄), X no es -NHC(=O)-;
Y se selecciona independientemente entre N y CR⁷;
R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R^e, OR^b y
cicloalquilo C₃₋₅ sustituido con 1-4 R⁶;
R³ se selecciona independientemente entre H, NO₂, =O, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, alqueno C₂₋₄
15 sustituido con 1-5 R⁵, alquino C₂₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, CN, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(=O)R^b, -
(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_n-NR^aC(N-CN)NR^aR^a, -(CH₂)_n-
NR^aC(NH)NR^aR^a, -(CH₂)_n-N=CR^bNR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-
NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_n-S(=O)_pR^c, -(CH₂)_n-S(=O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aS(=O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aS(=O)_pR^c,
20 -(CR_dR_d)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 1-5 R⁵, y -(CR_dR_d)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5
R⁵; opcionalmente, dos grupos R³ adyacentes en el carbociclilo y heterociclilo pueden formar un anillo sustituido
con 1-5 R⁵;
R⁴ se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, -(CH₂)_nNR^aR^a, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 R¹⁰, -
(CH₂)_nOR^b, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_n-NR^aC(N-
25 CN)NR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(NH)NR^aR^a, -(CH₂)_n-N=CR^bNR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(=O)NR^aR^a, -
(CH₂)_n-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_n-S(=O)_pR^c, -(CH₂)_n-S(=O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aS(=O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_n-
NR^aS(=O)_pR^c, -(CH₂)_n-arilo sustituido con 1-5 R¹⁰, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1-5 R¹⁰, y -(CH₂)_n-
heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con 1-5 R¹⁰;
R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, -(CH₂)_n-OR^b, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN,
30 halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-
heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e, y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5
R^e; R⁶ se selecciona independientemente entre H, OH, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -
(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e,
-(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e, y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido
35 con 0-5 R^e; R⁷ se selecciona independientemente entre H, CN, OR^b, halógeno, NR^aR^a y alquilo C₁₋₃ sustituido
con 0-5 R^e;
R⁸ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^e, CO₂H, -(CH₂)_nCO₂(alquilo C₁₋₄), -
(CH₂)_nCO₂NH₂, -CONH(alcoxi C₁₋₄), -CO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -CO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄), -CONH(CH₂)₂O(alquilo
C₁₋₄), -CONH(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CON(alquilo C₁₋₄)(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂,
40 -CONHBn, -CONH(OBn), -(CH₂)₀₋₁(CH₂)₀₋₃-carbociclilo C₃₋₆ y -(CH₂)₀₋₁(CO)₀₋₁(V)₀₋₁(CH₂)₀₋₂(heterociclilo de 4 a
6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄),
O y S(O)_p); en el que dichos carbociclilo y heterociclilo están sustituidos con 1-2 R⁹; V se selecciona
independientemente entre O, NH y N(alquilo C₁₋₄);
R⁹ se selecciona independientemente entre H, halógeno, OH, CHF₂, CF₃, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo
C₁₋₄), CONH₂ y alquilo C₁₋₄;
45 R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NO₂, =O, C(=O)NR^aR^a, C(=O)OR^b,
Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-NR^aR^a, C(=NOH)NH₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆
sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, arilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆
sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;
R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆
50 sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-
heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; 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, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆
sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-
55 heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;
R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆

sustituido con 0-5 R^e, alquínilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R^e;

R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5

R^f, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heterociclilo, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f,
5 SR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

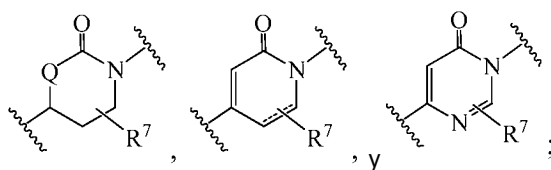
R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R^f y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

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

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

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

A se selecciona independientemente entre



El anillo B se selecciona independientemente entre arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;

Q se selecciona independientemente entre O, NH y CH₂;

W se selecciona independientemente entre (CR¹R²)₁₋₂, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);

X se selecciona independientemente entre -CH₂NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄, OR^b y cicloalquilo C₃₋₅;

R³ se selecciona independientemente entre H, NO₂, =O, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, alquénilo C₂₋

4 sustituido con 1-5 R⁵, alquínilo C₂₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, CN, -OR^b, -NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -NR^aC(=O)OR^b, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(N-CN)NHR^a, -NR^aC(NH)NHR^a, -N=CR^bNR^aR^a, -NR^aC(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b, -S(=O)_pR^c, -S(=O)_pNR^aR^a, -NR^aS(=O)_pNR^aR^a, -NR^aS(=O)_pR^c, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 1-5 R⁵ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R⁵;
opcionalmente, dos grupos R³ adyacentes en el carbociclilo y heterociclilo pueden formar un anillo sustituido con 1-5 R⁵;

R⁴ se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 R¹⁰, -OR^b, -(CH₂)_n-arilo sustituido con 1-5 R¹⁰, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1-5 R¹⁰, y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con 1-5 R¹⁰;

R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, -(CH₂)_n-OR^b, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e, y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e; R⁷ se selecciona independientemente entre H, OR^b, halógeno, NR^aR^a y alquilo C₁₋₃;

R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NO₂, =O, C(=O)NR^aR^a, C(=O)OR^b, Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-NR^aR^a, C(=NOH)NH₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquénilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquínilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, arilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquénilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquínilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; 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, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquénilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquínilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquénilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquínilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

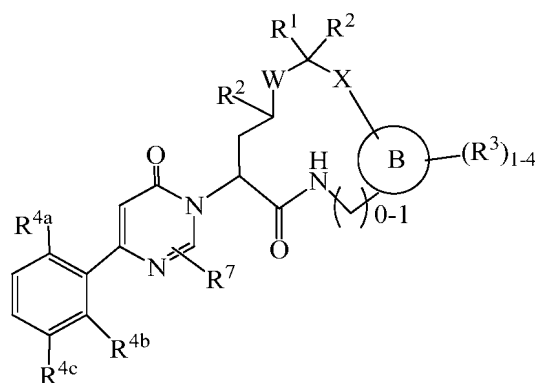
R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^f, alquénilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heterociclilo, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, SR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R^f y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

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

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

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



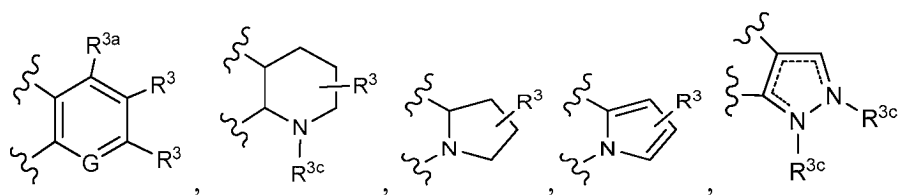
(II)

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

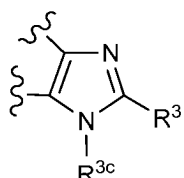
- 5 El anillo B se selecciona independientemente entre arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;
W se selecciona independientemente entre $(\text{CHR}^{1a})_{1-2}$, O, NH y N(alquilo C_{1-4});
X se selecciona independientemente entre $-\text{NHC}(=\text{O})-$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$;
 R^1 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;
 R^{1a} se selecciona independientemente entre H, F, CH_3 y OH;
10 R^2 se selecciona independientemente entre H y OH;
 R^3 se selecciona independientemente entre H, $=\text{O}$, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5 , CN, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 1-5 R^5 y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R^5 ;
15 opcionalmente, dos grupos R^3 adyacentes en el carbociclilo y heterociclilo pueden formar un anillo sustituido con 1-5 R^5 ;
 R^{4a} se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, OCH_3 , OCF_3 , CH_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, CHF_2 , CF_3 , CCH_3F_2 , OCHF_2 , arilo, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4-6 miembros, en el que dicho arilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con R^{10} ;
 R^{4b} se selecciona independientemente entre H y halógeno;
20 R^{4c} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo y OCH_3 ;
 R^5 , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, $-(\text{CH}_2)_n\text{-OR}^b$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e , y $-\text{O}$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e ; R^7 se selecciona independientemente entre H, OR^b , halógeno, NR^aR^a y alquilo C_{1-3} ;
25 R^{10} , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NO_2 , $=\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{Si}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^a\text{R}^a$, $\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , arilo sustituido con 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e ;
 R^a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ; 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, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;
30 R^c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
 R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^f , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo, CO_2H , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^f$, SR^f y $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^f\text{R}^f$;
40 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, o R^f y R^f , junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;
n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; y
p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

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

el anillo B se selecciona independientemente entre



y



5

G se selecciona independientemente entre N y CR^{3b};

R³ se selecciona independientemente entre H, =O, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, CN, -OR^b, -NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -NR^aC(=O)OR^b, NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aR^a, -S(=O)_pR^c, -

10 (CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 1-5 R⁵ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R⁵;

R^{3a} se selecciona independientemente entre H y halógeno;

R^{3b} se selecciona independientemente entre H, halógeno, metilo y CN;

R^{3c} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-4 R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)R^b, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b; con la condición de que cuando un R^{3c} está presente, el otro está ausente;

15 R^{4a} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, C(=O)CH₃, CHF₂, CF₃, CCH₃F₂, OCHF₂, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclo de 4-6 miembros, en el que dicho fenilo, cicloalquilo y heterociclo está opcionalmente sustituido con R¹⁰;

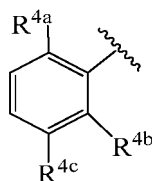
R^{4b} se selecciona independientemente entre H y F;

R^{4c} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo y OCH₃;

20 R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, -OR^b, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -C(=O)OR^b, carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e; y

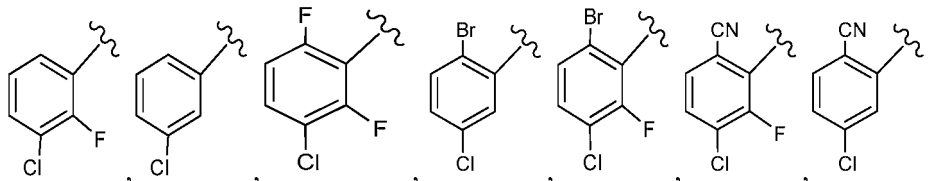
25 R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NO₂, =O, C(=O)NR^aR^a, C(=O)OR^b, Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-NR^aR^a, C(=NOH)NH₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, arilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e; otras variables son como se definen en la Fórmula (II) anterior.

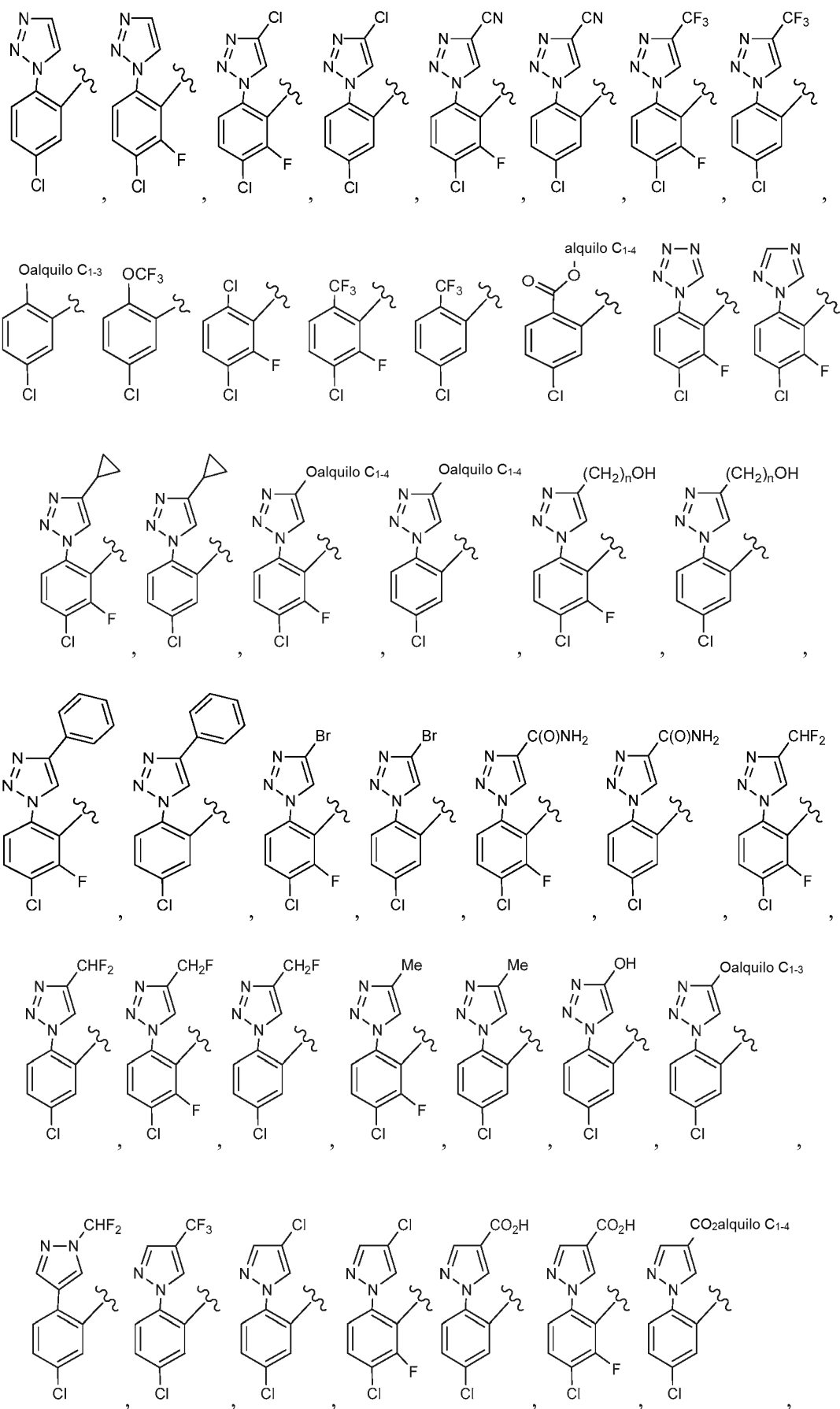
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

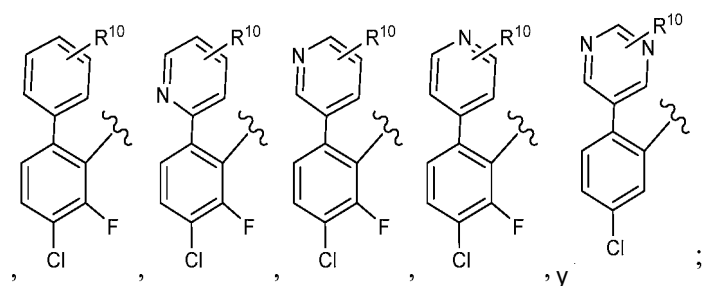
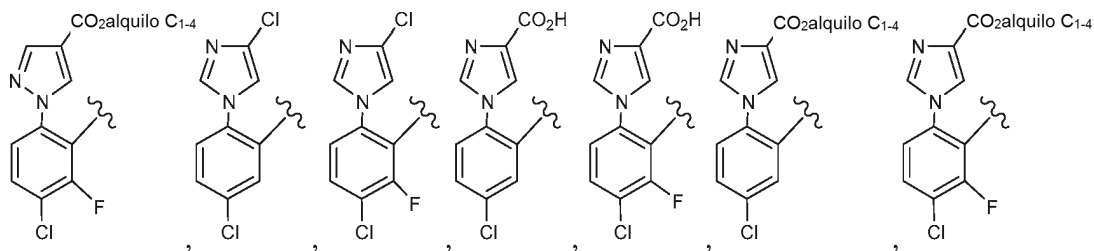


se selecciona independientemente entre

35

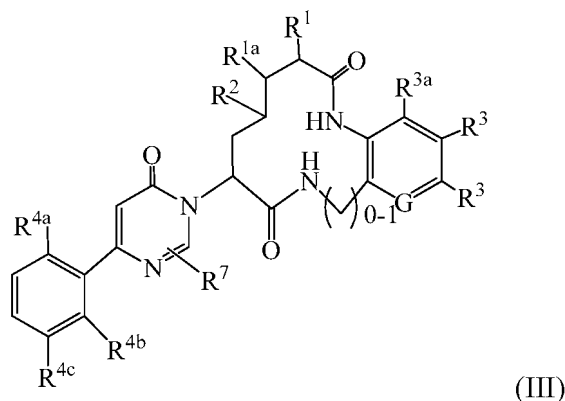






5 otras variables son como se definen en la Fórmula (II) anterior.

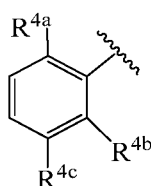
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (III):



10

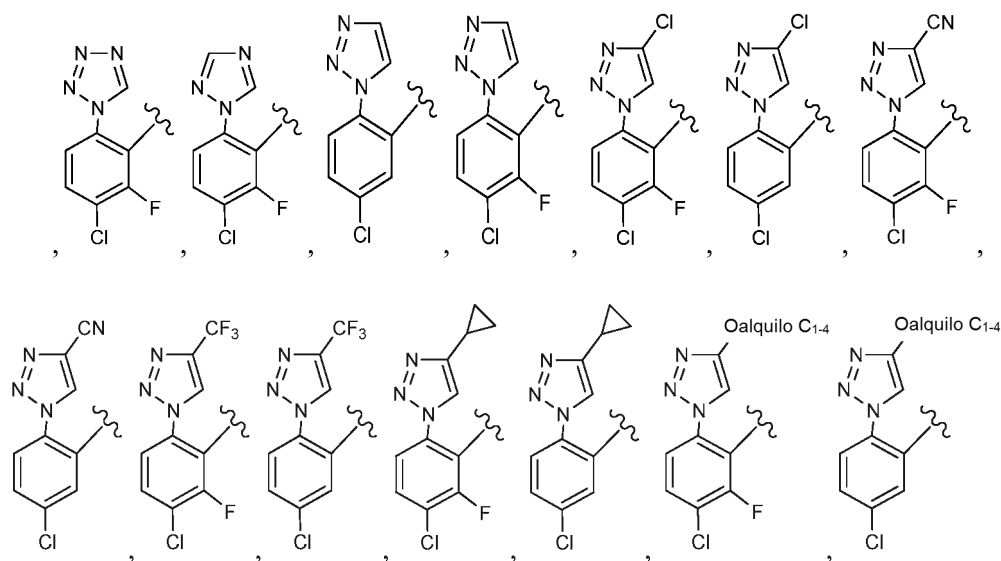
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

- 15 G se selecciona independientemente entre N y CR^{3b};
R¹ se selecciona independientemente entre H y CH₃;
R^{1a} se selecciona independientemente entre H, F, CH₃ y OH;
R² se selecciona independientemente entre H y OH;
R^{3a} se selecciona independientemente entre H y halógeno;
R^{3b} se selecciona independientemente entre H, halógeno, metilo y CN;
20 R³ se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, CN, -OR^b, -NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -NR^aC(=O)OR^b, NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aR^a, -S(=O)_pR^c, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 1-5 R⁵ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R⁵;

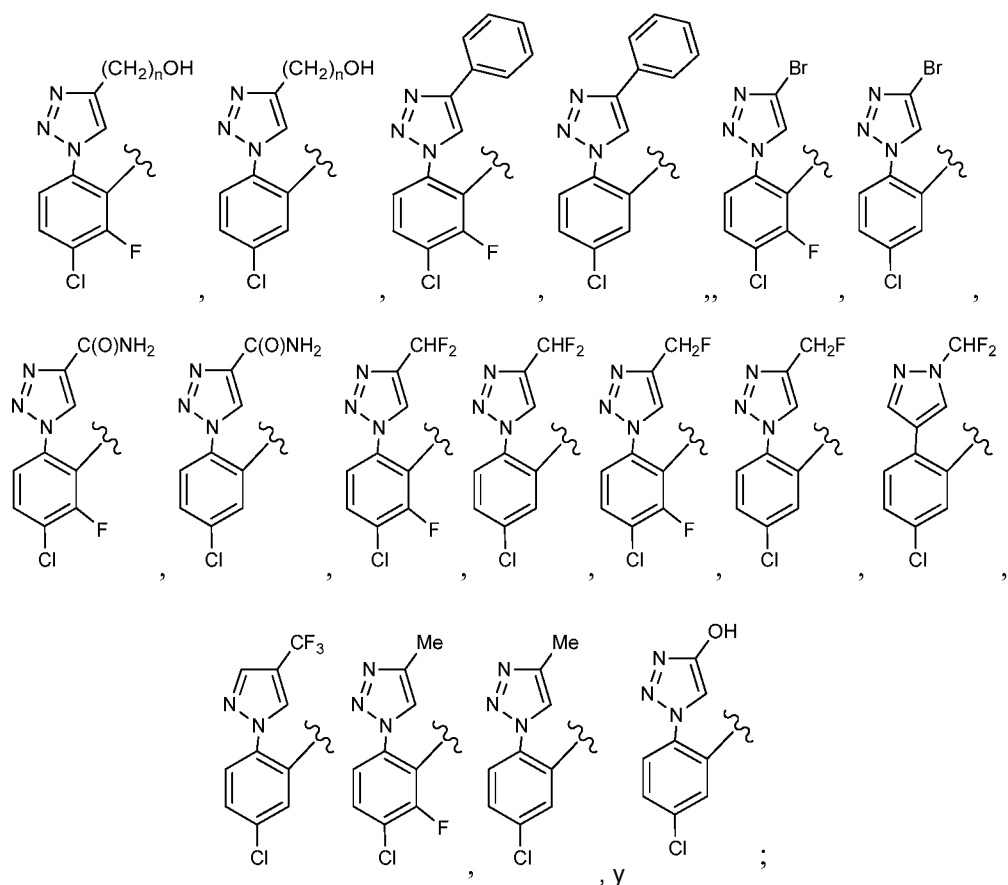


25

se selecciona independientemente entre



5



10

R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, -OR^b, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -C(=O)OR^b, carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

15 R^7 se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno, NR^aR^a y alquilo C_{1-3} ;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquienilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquínilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; 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;

20 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquienilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-

heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo; -

R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^f, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heterociclilo, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, SR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R^f y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

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

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

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

G es CR^{3b};

R¹ se selecciona independientemente entre H y CH₃;

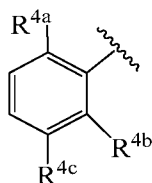
R^{1a} se selecciona independientemente entre H, F, CH₃ y OH;

R² se selecciona independientemente entre H y OH;

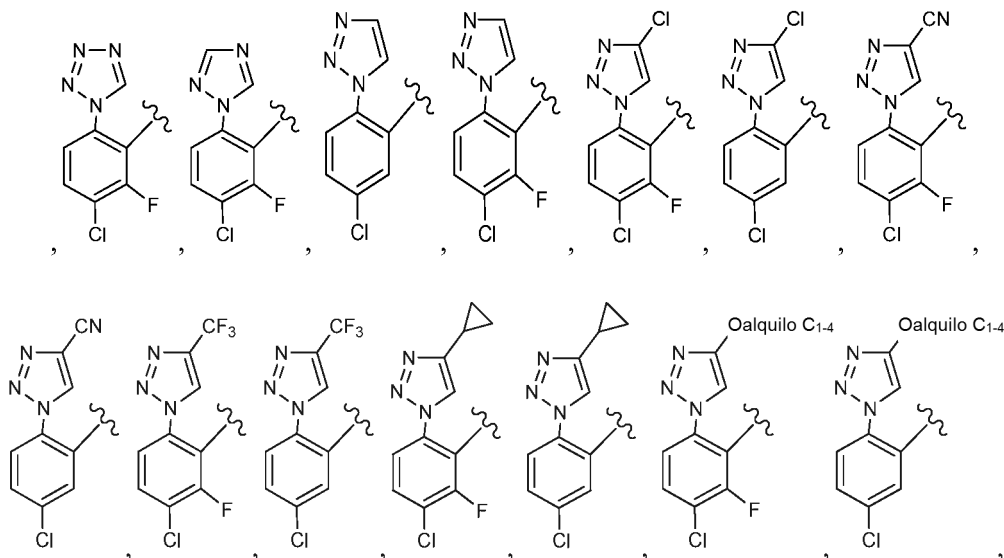
R^{3a} es H;

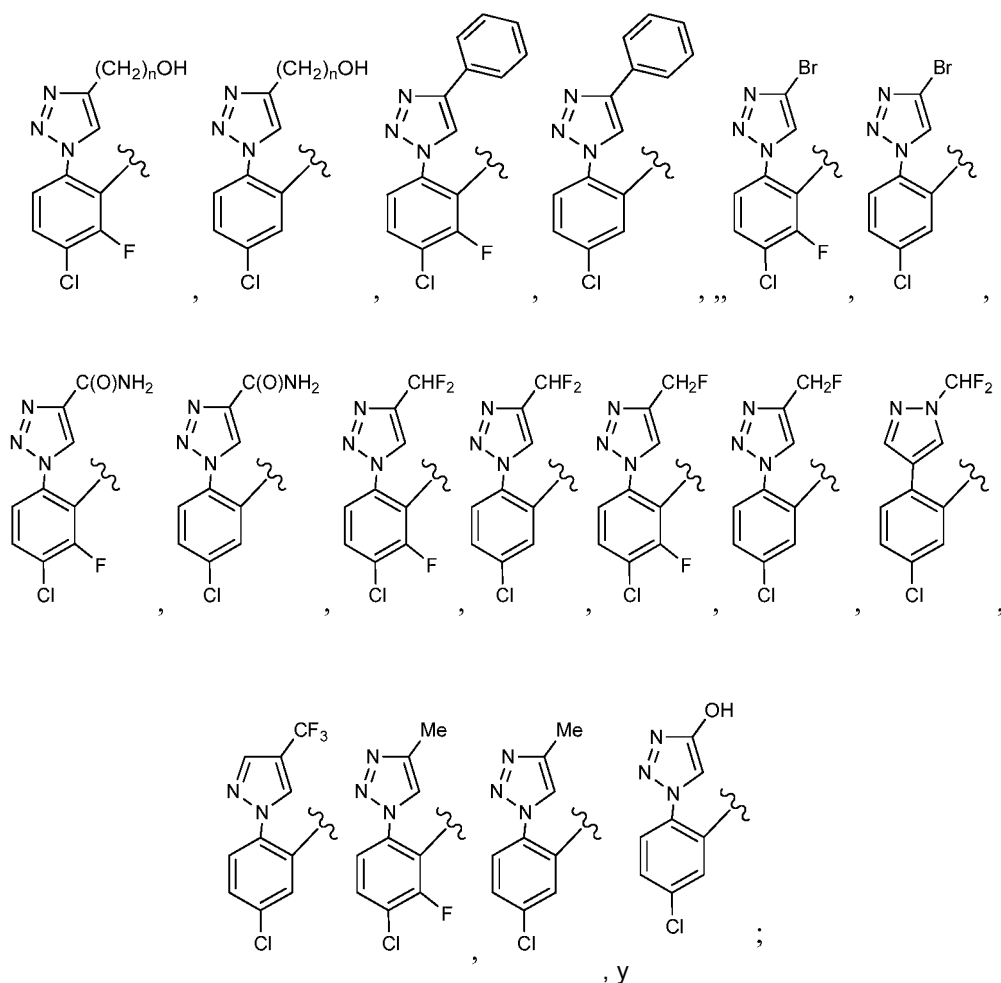
R^{3b} se selecciona independientemente entre H, halógeno, metilo y CN;

R³ se selecciona independientemente entre H, =O, F, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CH₃, CN, -(CH₂)₀₋₂-OH, Oalquilo C₁₋₄, C(=O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₀₋₁-C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -S(=O)₂alquilo C₁₋₄ y -NHC(=O)Oalquilo C₁₋₄;



se selecciona independientemente entre





R^7 se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno y alquilo C_{1-3} ;

R^a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinilo 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 ; 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, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinilo 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 ;

R^c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^f , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, SR^f y $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

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, o R^f y R^f , junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

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

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

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

G es CR^{3b} ;

R^1 se selecciona independientemente entre H y CH_3 ;

R^{1a} es H;

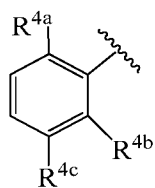
R^2 es H;

R^{3a} es H;

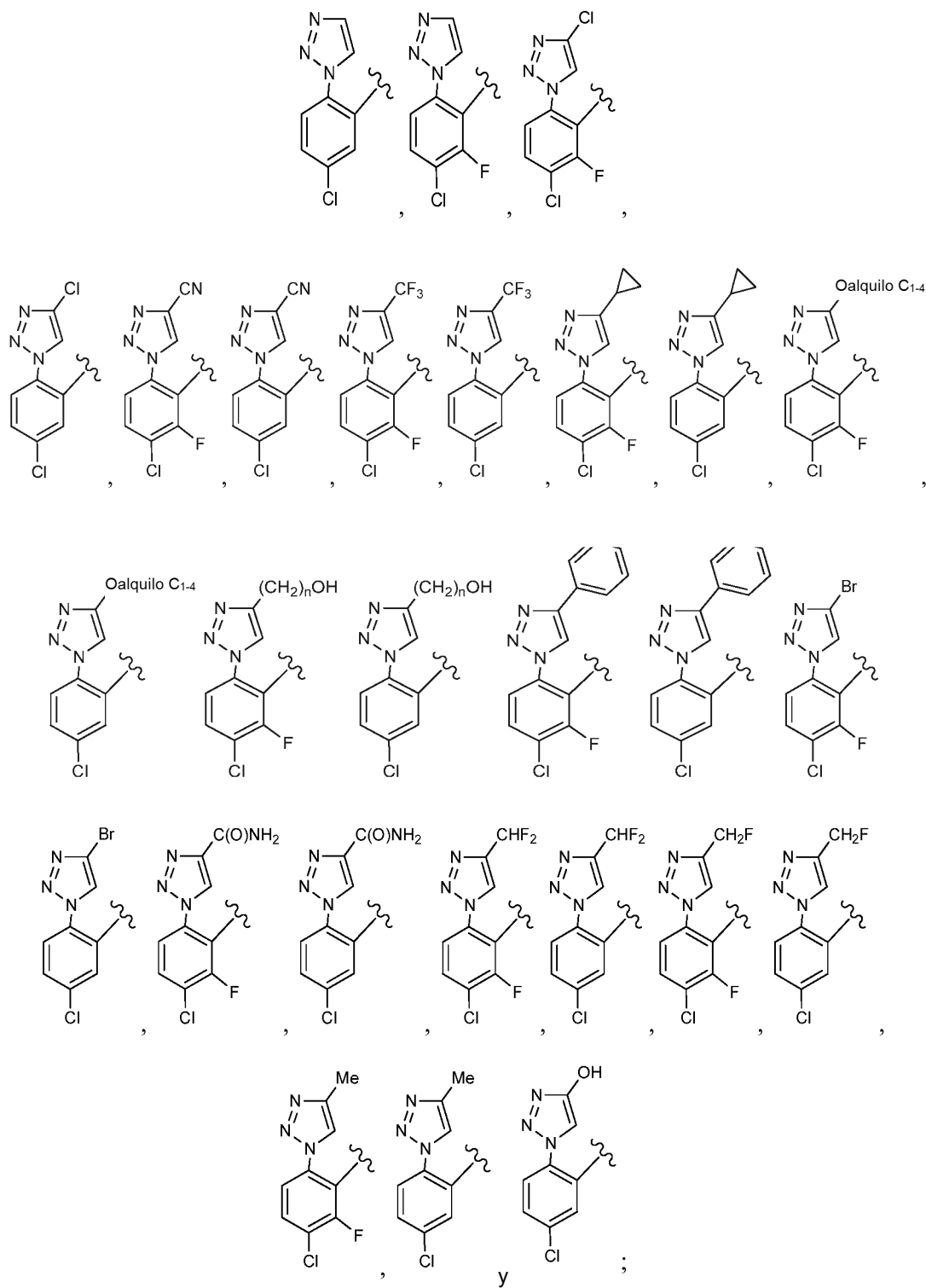
R^{3b} es H;

R^3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-4 R^5 , $C(=O)R^b$, $C(=O)OR^b$, -

$S(=O)_2R^c$ y $-NHC(=O)OR^b$;



5 se selecciona independientemente entre



R^5 , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, $-OR^b$, $-NH_2$, $-CN$, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)OR^b$, carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e ;

R^7 es H;

R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e ;

R^c , en cada caso, es alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e ;

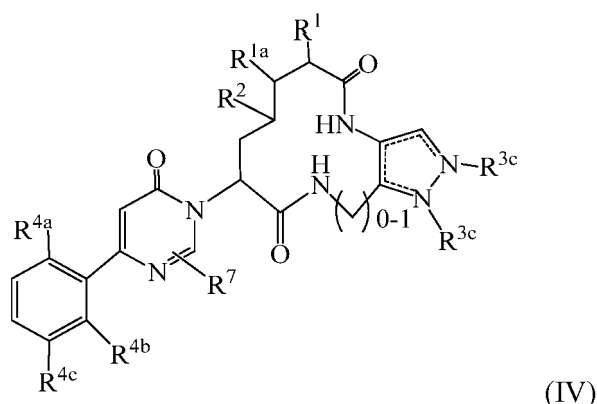
R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^f , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, SR^f y $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

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 seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

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

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



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

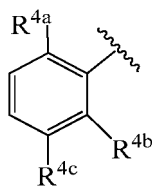
---- es un enlace opcional;

R^1 se selecciona independientemente entre H y CH_3 ;

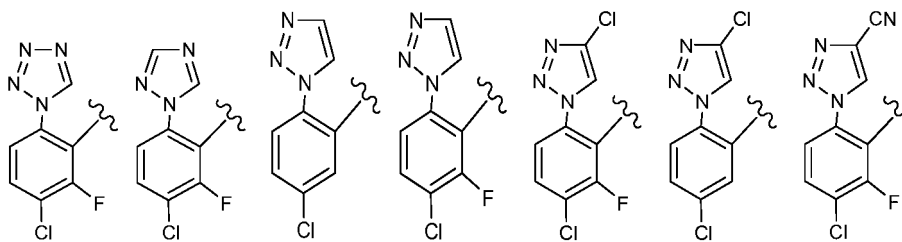
R^{1a} se selecciona independientemente entre H, F, CH_3 y OH;

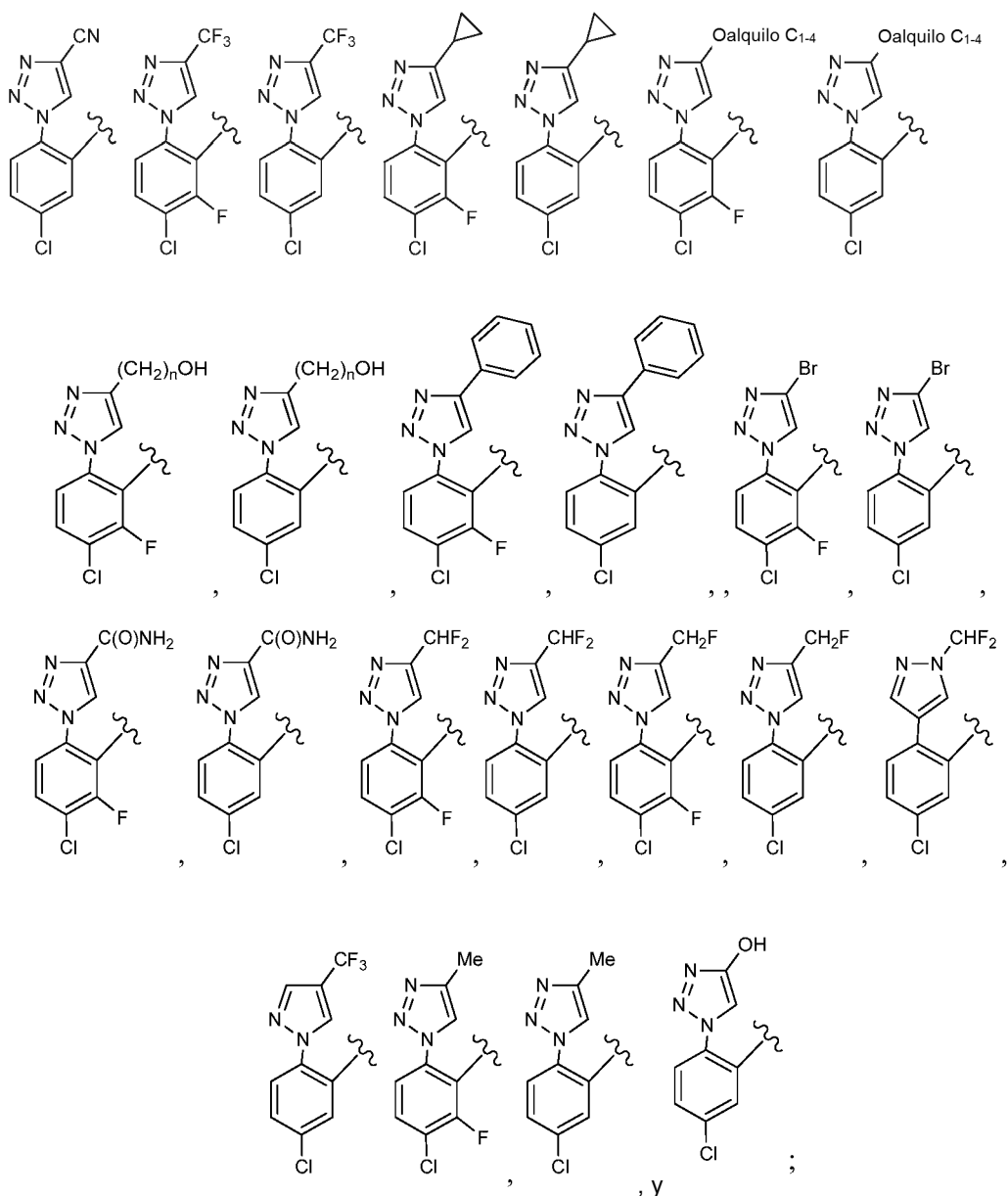
R^2 se selecciona independientemente entre H y OH;

R^{3c} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 1-4 R^5 ; con la condición de que cuando un R^{3c} está presente, el otro está ausente;



se selecciona independientemente entre

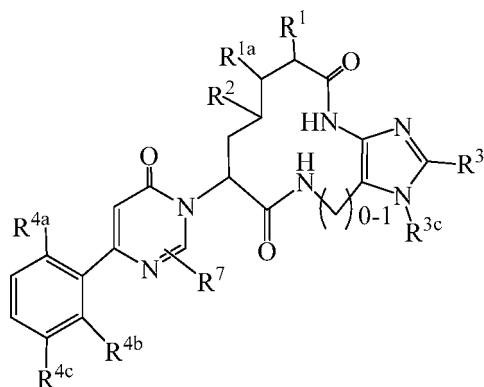




5

- 10 R^5 , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, $-OR^b$, $-NH_2$, $-CN$, F, Cl, Br, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)OR^b$, carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e ;
- 15 R^7 se selecciona independientemente entre H, OR^b , halógeno, NR^aR^a y alquilo C_{1-3} ;
- R^a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinilo 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 ; 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 ;
- 20 R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinilo 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 ;
- 25 R^c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
- R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^f , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, SR^f y $-(CH_2)_nNR^fR^f$;
- 30 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, o R^f y R^f , junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; y
- n , en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

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



(V)

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

R^1 se selecciona independientemente entre H y CH_3 ;

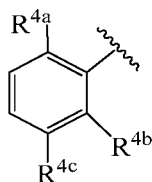
R^{1a} se selecciona independientemente entre H, F, CH_3 y OH;

R^2 se selecciona independientemente entre H y OH;

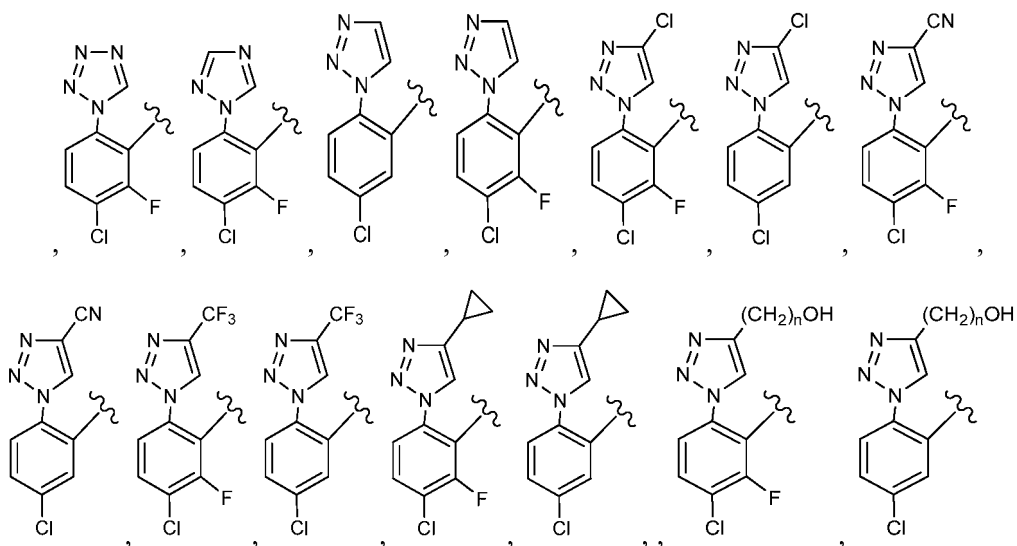
10 R^{3c} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-4 R^5 , $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$; con la condición de que cuando un R^{3c} está presente, el otro está ausente;

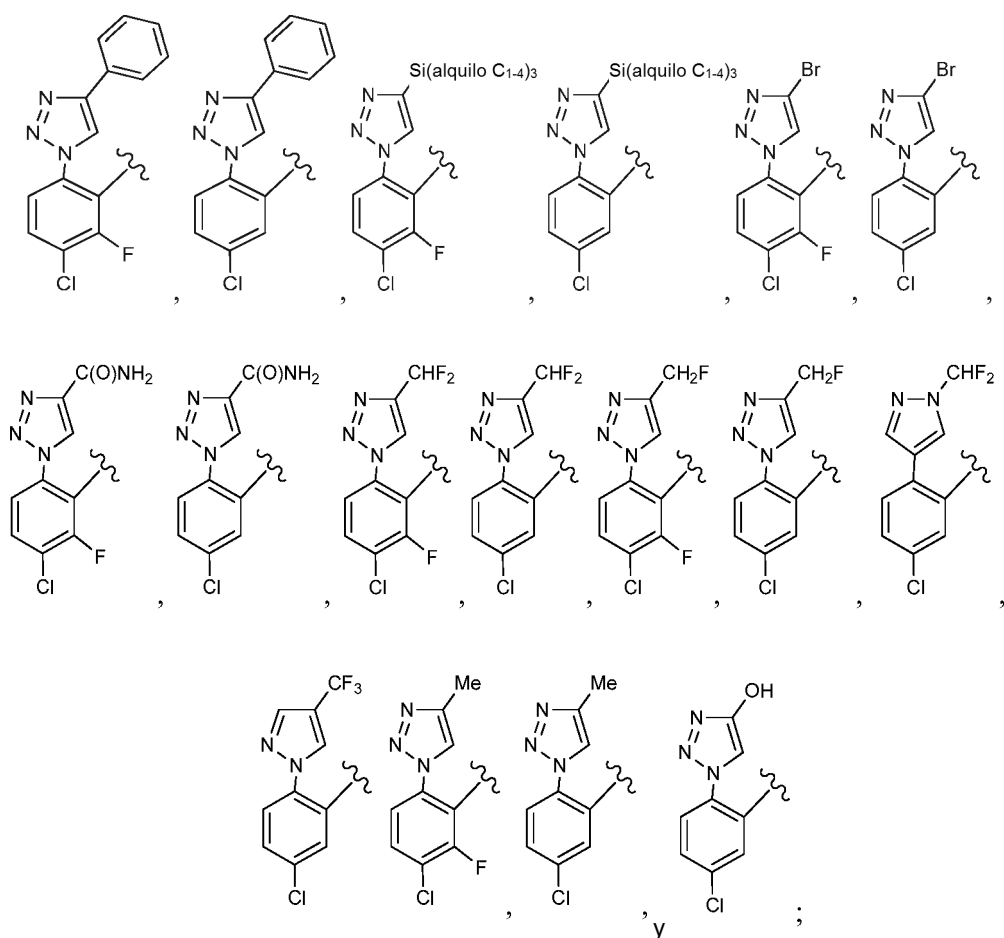
R^3 se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5 , CN, $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 1-5 R^5 y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R^5 ;

15



se selecciona independientemente entre





5

R^5 , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, $-OR^b$, $-NH_2$, $-CN$, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)OR^b$, carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y -O-

heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e ;

R^7 se selecciona independientemente entre H, OR^b , halógeno, NR^aR^a y alquilo C_{1-3} ;

R^a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenoilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinoilo 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 ; 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, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenoilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinoilo 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 ;

R^c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenoilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinoilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^f , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, SR^f y $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

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, o R^f y R^f , junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; y

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

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i de calicreína plasmática o de factor $X_{1a} \leq 10 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i de calicreína plasmática o de factor $X_{1a} \leq 1 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i de calicreína plasmática o de factor $X_{1a} \leq 0,5 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i de calicreína plasmática o de factor

$X_{1a} \leq 0,1 \mu\text{M}$.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

5 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.

10 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, del mismo.

15 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.

20 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.

25 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 antiplaquetario o una combinación de los mismos. Preferentemente, los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina o una combinación de los mismos.

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

35 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.

40 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.

45 En otra realización, la presente invención proporciona un primer y un segundo agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre un inhibidor del factor Xa, tal como apixabán, rivaroxabán, betrixabán, edoxabán, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, tal como dabigatrán, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, eribaxabán, sulfipirazona, 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.

55 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 la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis.

65 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.

- 5 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.

- 10 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.

- 15 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.

- 20 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.

- 25 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.

30 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 los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o E y Z) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de 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, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Una base o un ácido libres pueden convertirse en una sal; una sal puede convertirse 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.

- 55 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 el que la composición está desprovista de actividad óptica.

- 60 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 están destinados a utilizarse 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 "alquilenilo" pretende incluir grupos hidrocarburo saturados de cadena ramificada y lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquilenilo), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" 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 C₀" o "alquilenilo C₀", se pretende indicar un enlace directo. "Alquilo" también incluye deuteroalquilo tal como CD₃.

"Alquenilo" o "alquenilenilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenilenilo), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

"Alquinilo" o "alquinilenilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o 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 C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinilenilo), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C₁ to C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi. Alcoxi también incluye deuteroalcoxi tal como OCD₃. De forma similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal o 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.

"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 C₁ a C₆" o "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De forma similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NH₂.

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

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

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

El término "alquilamino", como se usa en el presente documento se refiere a -NHR, en el que 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 precursor a través de un grupo carbonilo.

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

El término "aminosulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

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

5

El término "arilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a $-\text{NHR}$ en el que R es un grupo arilo.

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

10

El término "arilcarbonilamino", como se usa en el presente documento se refiere a $-\text{NHR}$ en el que R es un grupo arilcarbonilo.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a $-\text{CN}$.

15

El término "cicloalquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a $-\text{NHR}$ en el que 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 precursor a través de un grupo carbonilo.

20

El término "cicloalquilcarbonilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a $-\text{NHR}$ en el que R es un grupo cicloalquilcarbonilo.

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

25

El término "dialquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a NR_2 , en el que cada R es un grupo alquilo. Los dos grupos alquilo son iguales o diferentes.

30

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

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.

35

El término "haloalquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a $-\text{NHR}$ en el que R es un grupo haloalquilo.

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

40

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

Las expresiones "carboxil éster" y "oxicarbonilo" se refieren a los grupos $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquenilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquenilo sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquinilo, $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquinilo sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -cicloalquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -cicloalquilo sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -arilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -arilo sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heteroarilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heteroarilo sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heterocíclico y $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -heterocíclico sustituido.

45

El término "aminoacilo" o "amida", o el prefijo "carbamoílo", "carboxamida", "carbamoílo sustituido" o "carboxamida sustituida" se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ donde cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido.

50

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

55

El término "haloalquilcarbonilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a $-\text{NHR}$ en el que R es un grupo haloalquilcarbonilo.

60

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

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

65

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

Como se usa en el presente documento, el término "tiol" significa -SH. Un tiol puede estar sustituido con un sustituyente desvelado en el presente documento, en particular alquil(tioalquilo), aril(tioarilo) o alcoxi(tioalcoxi).

Como se usa en el presente documento, el término "sulfonilo", usado solo o unido a otros términos, tales como alquilsulfonilo o arilsulfonilo, se refiere los radicales divalentes -SO₂-. En aspectos de la invención, un grupo sulfonilo, el grupo sulfonilo puede estar unido a un hidroxilo sustituido o sin sustituir, un grupo alquilo, un grupo éter, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo arilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquenilo, un grupo cicloalquinilo, un grupo heterocíclico, un carbohidrato, un péptido o un derivado de péptido.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. "Cicloalquilo C₃ a C₇" o "cicloalquilo C₃₋₇" pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. 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.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "resto carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo hidrocarburo estable, monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclilos 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, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también se incluyen en la definición de carbociclilo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Algunos carbociclilos preferidos, salvo que se especifique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclilo", pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno 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.

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

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997).

"Arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique otra cosa, "arilo", "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" o "resto aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

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 el que dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo", "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico estable, monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consisten en N, O y S; y que incluye un grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que 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 dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Opcionalmente puede cuaternizarse un nitrógeno en el heterociclilo. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclilo exceda 1, entonces estos

heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclilo no sea más de 1. Cuando se usa el término "heterociclilo", este pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclilos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, 5 benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilino, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolilino, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizilino, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, 10 isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, 15 piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizilino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, 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 20 anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclilos anteriores.

Los ejemplos de heterociclilos 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, 25 benzoimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclilos 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 heterociclilos anteriores.

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

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

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahydroquinazolinilo.

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). Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre 65 pueden estar oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2).

Los anillos puenteados también se incluyen en la definición de heterociclilo. Un anillo puenteado aparece 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 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.

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

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

En los casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos mediante tratamiento con un agente de oxidación (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 N-óxido (N→O).

Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 grupos R, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R y, en cada 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.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar enlazado a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que está enlazado dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente estar enlazado 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 excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acorde 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 los que el compuesto precursor se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.

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, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

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

- 5 a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Capítulo 5: "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, páginas 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- 10 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 donde la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloilo ximetilo o propionilo ximetilo), alcoxycarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxycarbonil-oximetilo o etoxycarbonilo ximetilo, glicilo ximetilo, fenilglicilo ximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables utilizados bien conocidos, 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, R.U. (1994); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (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 ²H 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 uno o más carbonos, con un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar de un reactivo no marcado empleado de otro modo. 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)₂H 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 según 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 min, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "MRF" para matriz de fondo redondo, "atm" para atmósfera, "MPa, (psi)" para megapascal (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, "HPLC FI" 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>tert</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc o BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
AcOH o HOAc	ácido acético
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilammoniosulfonil-metanimidato
Cbz	carbobenciloxi
DCM o CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
CuI	yoduro de cobre (I)
CUSO ₄	sulfato de cobre (II)
Cy ₂ 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
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
Et ₃ N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibras de vidrio
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxin-1-etanosulfónico

Hex	hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
InCl ₃	cloruro de indio (III)
reactivo de Jones	CrO ₃ en H ₂ SO ₄ acuoso, 2 M
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
K ₂ HPO ₄	fosfato potásico dibásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico tribásico
KOAc	acetato potásico
KOH	hidróxido potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
NaOMe	metóxido sódico
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NH ₄ COOH	formiato amónico
NMM	N-metilmorfolina
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
PtO ₂	óxido de platino
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	Poliestireno
ta	temperatura ambiente
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
TMSN ₃	trimetilsililazida
®T3P	anhídrido de ácido propanofosfónico
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 síntesis orgánica, que se describen con mayor 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 la circulación de manera local, 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, fibrilación auricular, trombosis en la cavidad del corazón, ictus isquémico, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, ataque isquémico transitorio y embolia pulmonar. Además, la trombosis se produce en superficies artificiales en contacto con la sangre, incluyendo catéteres, endoprótesis vasculares, válvulas cardíacas artificiales y membranas para hemodiálisis.

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

Normalmente se administran agentes antitrombóticos a pacientes en riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica debido a la presencia de uno o más factores de riesgo predisponentes de la tríada de Virchow para prevenir la formación de un trombo oclusivo (prevención primaria). Por ejemplo, en un 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.

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)).

Una forma alternativa de iniciar la coagulación es operativa, cuando se expone la sangre a superficies artificiales (por ejemplo, durante la hemodiálisis, cirugía cardiovascular con "circulación extracorpórea", injerto de vasos, septicemia bacteriana), sobre superficies celulares, receptores celulares, restos celulares, ADN, ARN y matrices extracelulares. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción por la superficie del factor XII da lugar a un cambio conformacional en la molécula del factor XII, facilitando de este modo la activación a moléculas de factor XII proteolíticas activas (factor XIIa y factor XIIIf). El factor XIIa (o XIIIf) 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 proilicarboxipeptidasa puede activar a la calicreína plasmática en complejo con el cininógeno de elevado peso molecular en un complejo multiproteína formado sobre la superficie de células y matrices (Shariat-Madar et al., Blood, 108:192-199 (2006)). La activación por contacto es un proceso mediado por la superficie responsable en parte de la regulación de la trombosis y la inflamación y está mediada, al menos en parte, por 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 enfermedades tromboembólicas está soportada por el fenotipo de los ratones con deficiencia del factor XII. Más específicamente, los ratones con deficiencia del factor XII estaban

protegidos frente a la oclusión vascular trombótica en varios modelos de trombosis, así como en modelos de ictus y el fenotipo de los ratones con deficiencia del factor XII era idéntico a los ratones con deficiencia del factor XI (Renne et al., J. Exp. Med., 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., J. Exp. Med., 203:513-518 (2006)). El hecho de que el factor XI se encuentre aguas abajo del factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de los ratones con deficiencia de XII y XI sugiere que el sistema de activación por contacto podría tener un papel crucial en la activación del factor XI *in vivo*.

El factor XI es un zimógeno de una serina proteasa similar a la tripsina y está presente en el plasma a una concentración relativamente baja. La activación proteolítica en un enlace R369-I370 interno proporciona una cadena pesada (369 aminoácidos) y una cadena ligera (238 aminoácidos). 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 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. (Gallani, D., Trends Cardiovasc. Med., 10:198-204 (2000)).

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

Se obtienen pruebas adicionales de los efectos anti-tromboembólicos del uso como diana del factor XI mediante ratones con deficiencia de factor XI. Se ha demostrado que una deficiencia completa de FXI protegió a los ratones frente a la trombosis arterial carotídea inducida por cloruro férrico (FeCl₃) (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)). 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 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 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 posoperatorio 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 preoperatoria de la aPTT (sistema intrínseco) sin ningún tipo de antecedentes de sangrado.

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 estimulación severa del sistema de coagulación (transección de la cola), el tiempo de sangrado no se prolonga significativamente en comparación con el de ratones de tipo silvestre y hermanos de camada heterocigotos. (Gailani, D., Frontiers in Bioscience, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., Blood Coagulation and Fibrinolysis, 8:134-144 (1997)). En conjunto, estas observaciones sugieren que deberían tolerarse bien altos niveles de inhibición del factor XIa. Esto contrasta con los experimentos en los que se usan como diana genes de otros factores de coagulación, excluyendo al factor XII.

La activación *in vivo* del factor XI puede determinarse mediante la formación de complejos con inhibidor de C1 o con alfa 1 antitripsina. En un estudio con 50 pacientes con infarto agudo de miocardio (AMI), aproximadamente el 25 % de los pacientes tuvo valores en el intervalo por encima de lo normal del ELISA del complejo. Este estudio puede interpretarse como una prueba de que al menos en una subpoblación de pacientes con AMI, la activación del factor XI contribuye a la formación de trombina (Minnema, M.C. et al., Arterioscler. Thromb. Vase. 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. Vase. 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)).

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

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.

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 y venosa, a dosis que preservaron la hemostasia. (Wong P.C. et al., Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 32(2):129-137 (agosto de 2011); Schumacher, W. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis, 3 (Supl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., Eur. J. Pharmacol., 167-174 (2007)). Además, se observó que la prolongación *in vitro* de la aPTT por los inhibidores específicos de XIa es un buen factor de predicción de la eficacia en los presentes modelos de trombosis. Por tanto, puede usarse la prueba de la aPTT *in vitro* como subrogado para la eficacia *in vivo*. Se ha demostrado en estudios preclínicos y clínicos que el uso de FXI antisentido (ASO) es eficaz en diversos modelos de trombosis venosa y arterial, de un modo comparable a la warfarina o la enoxaparina sin aumentar el sangrado (Bueller et al., DOI: 10.1056/NEJMoal405760 (2014)).

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.

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.

Como se usa en el presente documento, "prevención" abarca el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigidas a la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basado en factores que se conocen que aumentan el riesgo de padecer un estado clínico de la enfermedad para la población general.

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.

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

El término "trombosis", 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", 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", como se usa en el presente documento, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con un material trombótico transportado por el torrente sanguíneo desde el sitio de origen

hasta taponar otro vaso. La expresión "trastornos tromboembólicos" abarca trastornos tanto "trombóticos" como "embólicos" (definidos anteriormente).

La expresión "trastornos tromboembólicos", tal 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 la sangre está expuesta 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.

En el presente documento se describe un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis como resultado de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta 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.

En el presente documento se describe un método para 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 la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un método para la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa y trombosis a causa de implantes y dispositivos médicos.

En el presente documento se describe un método para 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 la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un método para 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", 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.

Obsérvese que la trombosis incluye la oclusión de vasos (por ejemplo, después de una derivación) y la reoclusión (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, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación auricular, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicaciones u hormonas y complicaciones durante el embarazo.

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

De 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.

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

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

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, la presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) terapias quirúrgicas y anticáncer incluyendo quimioterapia y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por tanto, en la práctica clínica es frecuente administrar heparina o heparina de bajo peso molecular a los pacientes que tienen tumores avanzados para prevenir los trastornos tromboembólicos. Para estas indicaciones, la FDA ha aprobado una serie de preparaciones de heparina de bajo peso molecular.

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

A. Ensayos *in vitro*

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

Las determinaciones del factor XIa se efectuaron en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM y PEG 8000 al 0,1% (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific). Las determinaciones se efectuaron usando factor XIa humano purificado a una concentración final de 25-200 pM (Haematologic Technologies) y el sustrato sintético S-2366 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; Chromogenix o AnaSpec) a una concentración de 0,0002-0,001 M.

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.

Las determinaciones del factor IXa se efectuaron en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro de sodio 0,1 M, Recludan (Berlex) 0,0000001 M, base TRIS 0,05 M y PEG 8000 al 0,5 % a un pH de 7,4. El Recludan se añadió para inhibir pequeñas cantidades de trombina en las preparaciones comerciales de factor IXa humano. Las determinaciones se efectuaron usando factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración final de ensayo

de 20-100 nM y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0,0004-0,0005 M.

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.

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.

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.

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.

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 :

$$(V_{\max} * S) / (K_m + S);$$

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

para un inhibidor competitivo con un sitio de unión; o

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

y

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

para un inhibidor competitivo
en donde:

v_o es la velocidad del control en ausencia de inhibidor; v_s es la velocidad en presencia de inhibidor;

$V_{\max}$ 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;

CI_{50} es la concentración de inhibidor que produce una inhibición del 50 % en las condiciones de ensayo;

K_i es la constante de disociación del complejo enzima:inhibidor;

S es la concentración de sustrato; y

K_m es la constante de Michaelis para el sustrato.

La selectividad de un compuesto puede 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.

Puede determinarse la eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación usando un ensayo de coagulación convencional o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación plasmática en presencia de inhibidor es indicativo de anticoagulación. El tiempo de coagulación relativo es el tiempo de coagulación en presencia de un inhibidor dividido entre el tiempo de coagulación en ausencia de un inhibidor. Los resultados de este experimento pueden expresarse como CI1,5x o CI2x, la concentración de inhibidor 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 C11,5x o C12x 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 C11,5x o C12x.

5 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-
10 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.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) se determina usando ACTIN® (Dade-Behring, Illinois) siguiendo las instrucciones en el prospecto adjunto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se añade
15 ACTIN® (0,05 ml) al plasma y se incuba durante un período 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.

El tiempo de protrombina (PT) se determina usando tromboplastina (Innovin, Dade-Behring, Illinois) siguiendo las instrucciones en el prospecto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se añade tromboplastina
20 (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.

Las determinaciones de quimiotripsina se efectuaron en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contenía NaCl
25 145 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.

Las determinaciones de tripsina se efectuaron en tampón de fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía
30 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.

Los ejemplos representados divulgados a continuación se probaron en el ensayo de factor XIa descrito
35 anteriormente y se observó que tenían actividad inhibidora del factor XIa. Se observó un intervalo de actividad inhibidora de factor XIa (valores de K_i) de $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM).

Los ejemplos representados divulgados a continuación se probaron en el ensayo de calicreína plasmática descrito
40 anteriormente, teniendo algunos ejemplos actividad inhibidora tanto del factor XIa como de la calicreína plasmática. Para aquellos ejemplos en los que la actividad inhibidora de la calicreína plasmática se observó como valores de K_i de $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM), se comunica la actividad inhibidora.

B. Ensayos *in vivo*

45 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)

50 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
55 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
60 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 DE₅₀ (dosis
65 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} sigmoideal de Hill

(DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

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

- 5 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).

20 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.

25 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).

35 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.

45 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.

55 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.^a 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, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspártamidafenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliactales, 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 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.

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.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que además comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre abridores de los canales de potasio, bloqueantes de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de los intercambiadores de sodio-hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombóticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporosis, 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 antiviricos, 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.

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en donde el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensivo 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 vasopectidasa, un agente antiarrítmico seleccionado entre inhibidores de $I_{K_{ur}}$, 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 calicreína, 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, P2Y₁, antagonistas de receptores, antagonistas de P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa-1 y aspirina o una combinación de los mismos.

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

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

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

o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes. Por tanto, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

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

- 10 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 argatroban, 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 15 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), 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 20 diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos, tales como acetaminofeno, aspirina, codeína, diclofenaco, doxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfpirazona, sulindaco y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. De entre los AINE, se prefieren la aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y el piroxicam. Otros agentes inhibidores de las plaquetas incluyen antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatida, 25 abciximab e integrelina), antagonistas del receptor de tromboxano A2 (por ejemplo, ifetrobán), inhibidores de la tromboxano-A-sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol) e inhibidores de PDE-V (tales como sildenafil), antagonistas del receptor 1 activado por proteasas (PAR-1) (por ejemplo, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831) y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 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 purinérgicos P2Y₁ y P2Y₁₂, prefiriéndose especialmente P2Y₁₂. Los antagonistas del receptor P2Y₁₂ preferidos incluyen clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor y cangrelor y sales o profármacos 35 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.

- 40 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 antitrombina), como se usa en el presente documento, indica inhibidores de la serina proteasa, trombina. Al inhibir la trombina, se interrumpen diversos procesos mediados por 45 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, argatroban, dabigatran, AZD-0837 y aquellos divulgados en los 50 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 α -aminoborónico de la lisina, ornitina, arginina, homoarginina y los correspondientes análogos de isotiuronio de los mismos. El término hirudina, como se usa en el presente documento, incluye derivados o análogos adecuados de la hirudina, citados en el presente documento como 55 hirulogos, tales como disulfatohirudina.

- La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), 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, 60 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 65 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. 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), 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 benzaifibrato) y otros moduladores de los receptores 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 colesteryl aciltransferasa (ACAT) 1, inhibidores de ACAT2, inhibidores duales de ACAT1/2, inhibidores del transporte de ácidos biliares del ileon (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 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 pueden combinarse con inhibidores de la guanilato ciclasa soluble, inhibidores de quimasa, inhibidores de ROMK, Los inhibidores de ACE, inhibidores de ATII, inhibidores de ATR, inhibidores de NEP y otros compuestos para tratar la insuficiencia cardíaca.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo 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 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, 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 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, 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 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 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.

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 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 será determinada por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la Oficina federal estadounidense de alimentos y fármacos). Preferentemente, el prospecto 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, impreso o aplicado).

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

VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por cualquier método disponible para los expertos en la materia de química orgánica (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). A continuación se describen esquemas de síntesis generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Para los expertos en la materia serán evidentes 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 por métodos conocidos para dar productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales a compuestos intermedios racémicos que sirven para controlar la diaestereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

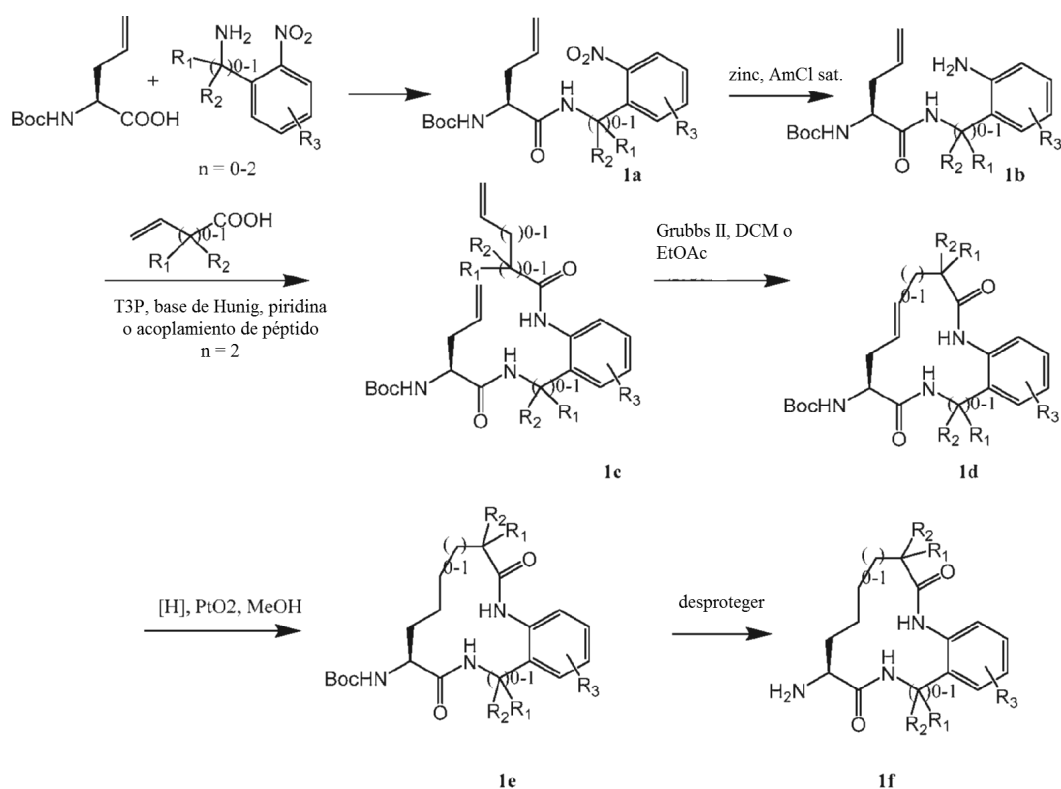
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de química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

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

(2006)).

Los compuestos macrocíclicos de esta invención pueden prepararse mediante la condensación de un compuesto aromático aminosustituido con ácido de alilamino protegido con Boc y/o Cbz disponible en el mercado para proporcionar el intermedio **1a** como se muestra en el esquema 1. La reducción del grupo nitro, seguido de la condensación con un ácido olefínico adecuado proporcionaría el intermedio **1c**, que puede someterse a la ciclación por metátesis de Grubbs usando un catalizador de rutenio de Grubbs en un disolvente apropiado, por ejemplo DCM o EtOAc, para proporcionar el macrociclo **1d**. La reducción del grupo olefínico en el intermedio **1d** proporcionaría el intermedio **1e**. La retirada del grupo protector en condiciones convencionales conocidas para los expertos en la técnica de síntesis orgánica daría como resultado el macrociclo intermedio **1f**.

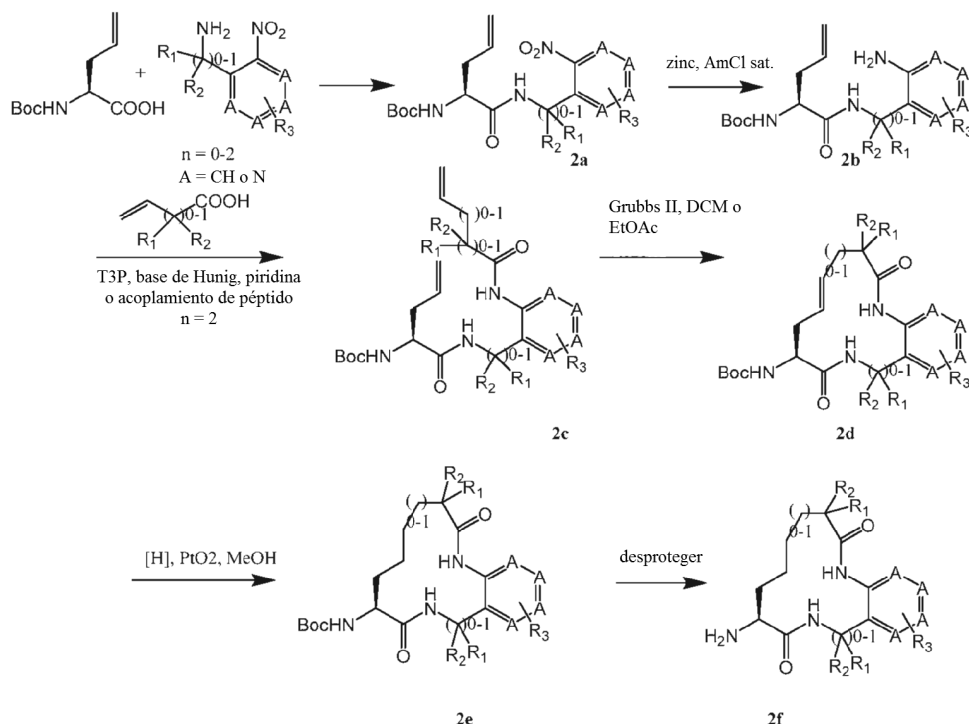
Esquema 1



Como alternativa, el intermedio **1d** también puede desprotegerse en la amina y llevarse para dar compuestos de esta invención. En situaciones en las que el ácido carboxílico olefínico de acoplamiento está sustituido en el producto ciclado de Grubbs daría como resultado la formación de diastereómeros que pueden separarse por métodos de HPLC quiral conocidos en la técnica. Después, los diastereómeros resultantes pueden llevarse hacia adelante para dar diversas formas diastereoméricas del intermedio **1f**.

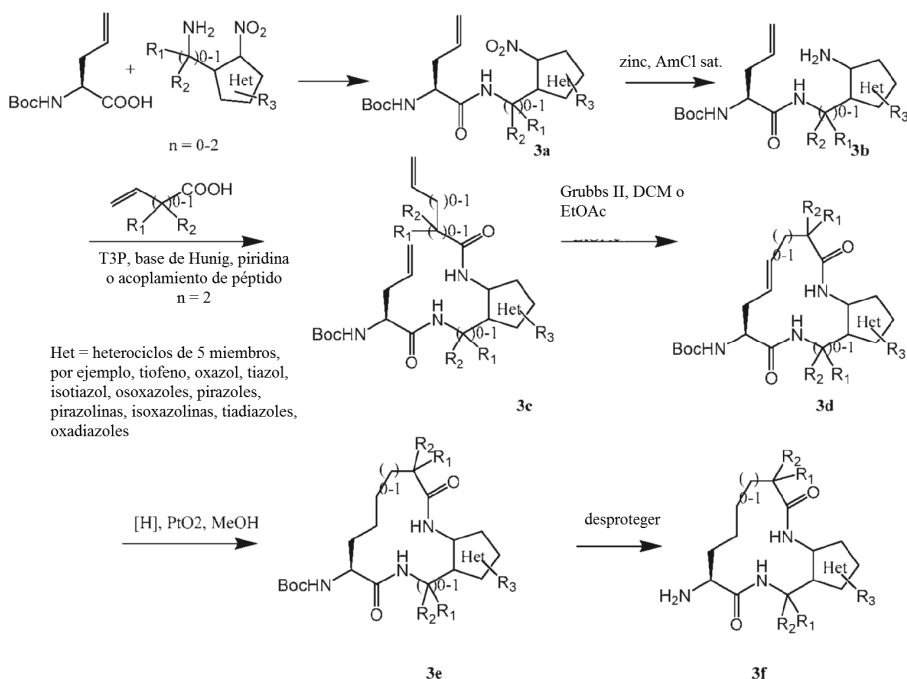
De una manera similar, pueden prepararse diversos macrociclos heterocíclicos de 6 miembros de esta invención, tales como piridilos, piridazinas, pirimidinas y pirazinas como se muestra en el esquema 2.

Esquema 2



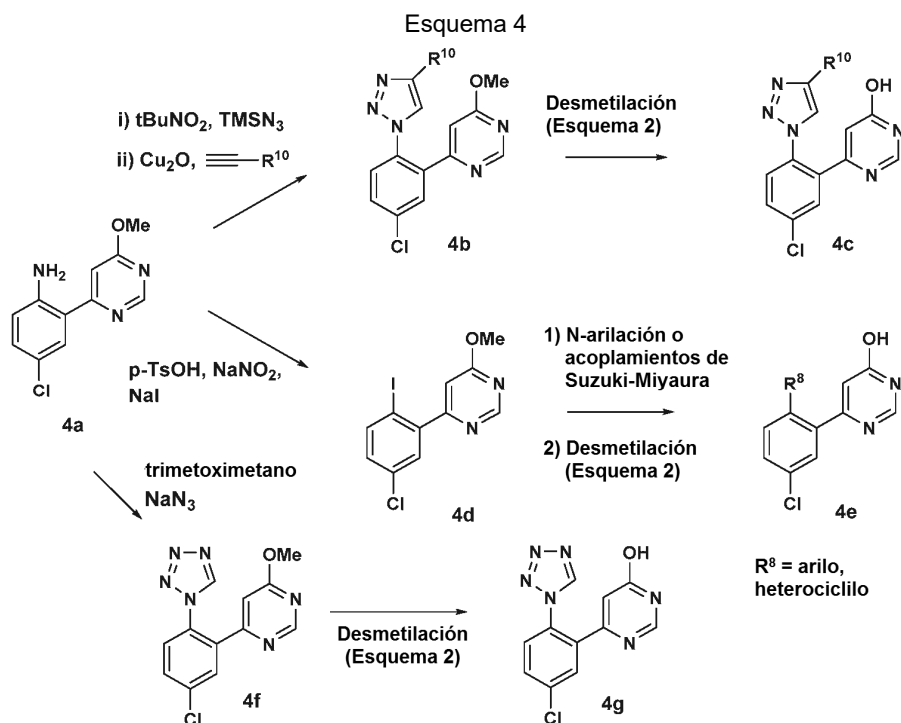
De una manera similar, pueden prepararse diversos macrociclos que contienen heterociclos de 5 miembros de esta invención como se muestra en el esquema 3. Los heterociclos de 5 miembros, tales como tiofenos sustituidos, pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles, isoxazol, isotiazoles, 1,2,3-triazoles y otras combinaciones de los mismos cuando están adecuadamente sustituidos, pueden emplearse para preparar una variedad diversa de macrociclos que contienen heterociclos de 5 miembros de esta invención. También se incluyen en esta invención heterociclos regioisoméricos de 5 miembros que pueden prepararse de antemano en la síntesis y después acoplarse al Boc-ácido de alilamino. En situaciones en las que el regioisómero es difícil de separar, estos se acoplan al Boc-ácido de alilamino y después el intermedio acoplado 1 se separa por HPLC quiral y después se continúa con estos intermedios por separado para proporcionar compuestos de esta invención. Las sustituciones en los heterociclos pueden ser diversas, lo que también incluye grupos deuterio y halógeno.

Esquema 3



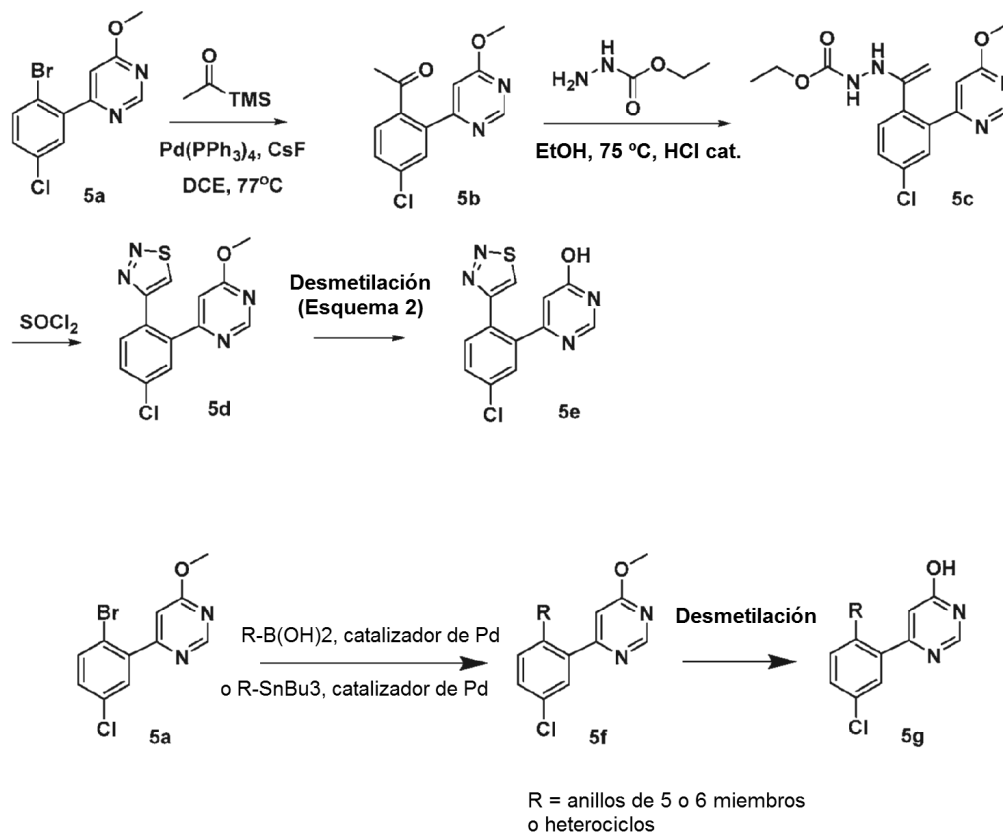
En casos en los que el grupo nitro funcional no es accesible en un heterociclo, puede emplearse un halógeno como heterociclo sustituido de 5 y/o 6 miembros. El halógeno puede aminorarse usando condiciones catalizadas por paladio usando difenilimina según se usa por Buchwald y compañeros. Como alternativa, el halógeno puede aminorarse directamente usando una gran diversidad de condiciones de tipo Ullman usando una fuente de amina o azida sódica. Estas a su vez pueden utilizarse para preparar macrociclos de esta invención.

El Esquema 4 describe la síntesis de derivados de pirimidin-4-ol adecuadamente sustituidos donde G1 es un fenilo sustituido. La anilina **4a** puede convertirse en un triazol adecuadamente sustituido **4b** en una secuencia de dos etapas en un solo recipiente. Específicamente, la anilina **4a** se convierte en la aril azida *in situ*, seguido de cicloadición con un alquilo adecuadamente sustituido en presencia de un catalizador de cobre, tal como Cu₂O, para proporcionar **4b**. La desmetilación de **4b** proporciona los derivados de pirimidin-4-ol **4c**. El grupo trimetilsililo puede convertirse en un cloruro a temperatura elevada con NCS en presencia de gel de sílice. La anilina **4a** puede convertirse en el yoduro **4d** con p-TsOH, NaNO₂ y NaI. Al someter el yoduro **4d** a diversos acoplamientos de N-arilación o Suzuki-Miyaura, seguido de desmetilación, se obtienen derivados de pirimidin-4-ol **4e** adicionales. El intermedio de tetrazol **4g** puede prepararse mediante un primer tratamiento de la **4a** con trimetoximatano y azida sódica, seguido de desmetilación del grupo metoxi.



El Esquema 5 describe la síntesis de derivados de pirimidin-4-ol adecuadamente sustituidos en los que se incorpora un tiadiazol. El bromuro **5a** puede convertirse en el compuesto de acetilo **5b** acoplando con 1-(trimetilsilil)etanona con catalizador de Pd. **5b** puede reaccionar con hidrazinacarboxilato de etilo para formar **5c**, que después de tratamiento con SOCl₂ da el compuesto tiadiazol de **5d**. El intermedio **5e** puede obtenerse mediante desmetilación de **5d**. Como alternativa, **5a** puede someterse a condiciones de acoplamiento cruzado conocidas en la técnica para preparar varios otros intermedios de para clorofenilo sustituido de 5 y/o 6 miembros, tales como **5f**. Después, **5f** puede desmetilarse para proporcionar intermedios necesarios, tales como **5g**.

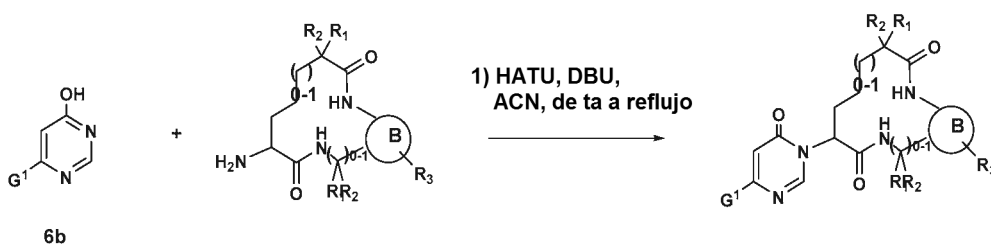
Esquema 5



- 5 Los compuestos de pirimidinona **1a** representativos de esta invención pueden prepararse como se describe Esquema 6. Usando un procedimiento modificado descrito por Xiao (Organic Letters, 11:1421 (2009)), los derivados de pirimidin-4-ol adecuadamente sustituidos **6b** pueden acoplarse con una amina macrocíclica adecuadamente sustituida (esquema 1-3) en presencia de HATU y DBU, en un disolvente tal como CH₃CN para proporcionar los compuestos de pirimidinona **1a**.

10

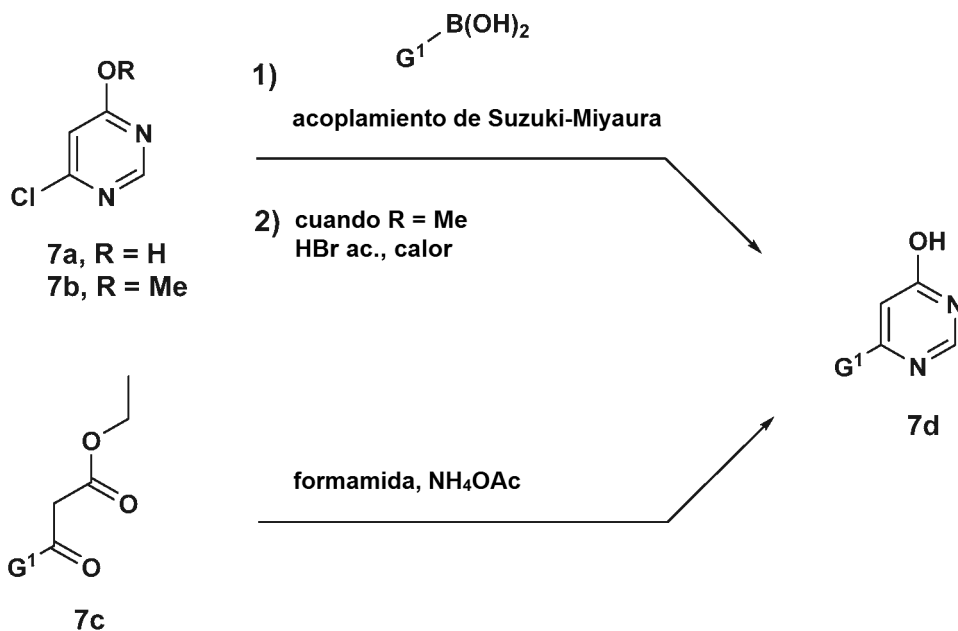
Esquema 6



6b

- 15 El esquema 7 describe la síntesis de derivados de pirimidin-4-ol adecuadamente sustituidos **7d**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 6-cloropirimidin-4-ol (**7a** o **7b**) y un éster o ácido heteroaril borónico adecuadamente sustituido en presencia de una base, tal como base de Hunig o fosfato potásico tribásico, en una mezcla de disolventes, tales como tolueno y etanol, o THF, usando un precatalizador, tal como Pd(PPh₃)₄ o Xphos de 2ª generación proporciona **7d**. Como alternativa, cuando se usa 4-cloro-6-metoxipirimidina **7b**, se requiere una etapa de desprotección adicional, empleando HBr acuoso a temperaturas elevadas, para proporcionar los derivados de pirimidin-4-ol **7d**. Como alternativa, **7c** puede condensarse con acetato amónico para proporcionar el intermedio **7d**.
- 20

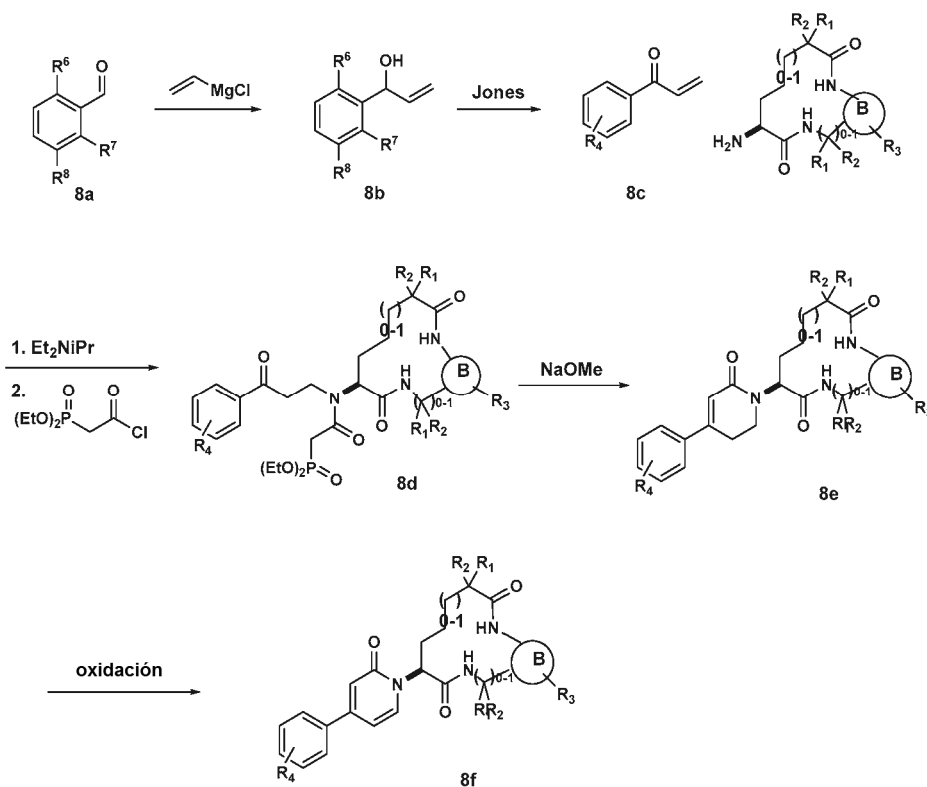
Esquema 7



- 5 Las dihidropiridonas de esta invención pueden prepararse por el método indicado en el esquema 8. Partiendo del aldehído **8a**, la adición de Grignard de vinilo (que produce el alcohol alílico **8b**), seguido de oxidación da las vinil cetonas **8c**. La adición de Michael de las aminas del Esquema 1-3, seguido de acilación con ácidos fosfónicos proporciona los compuestos **2e**, que tras ciclación con una base, proporciona la dihidropiridona **8e**. La oxidación adicional de **8e** debería proporcionar análogos de piridona de esta invención **8f**.

10

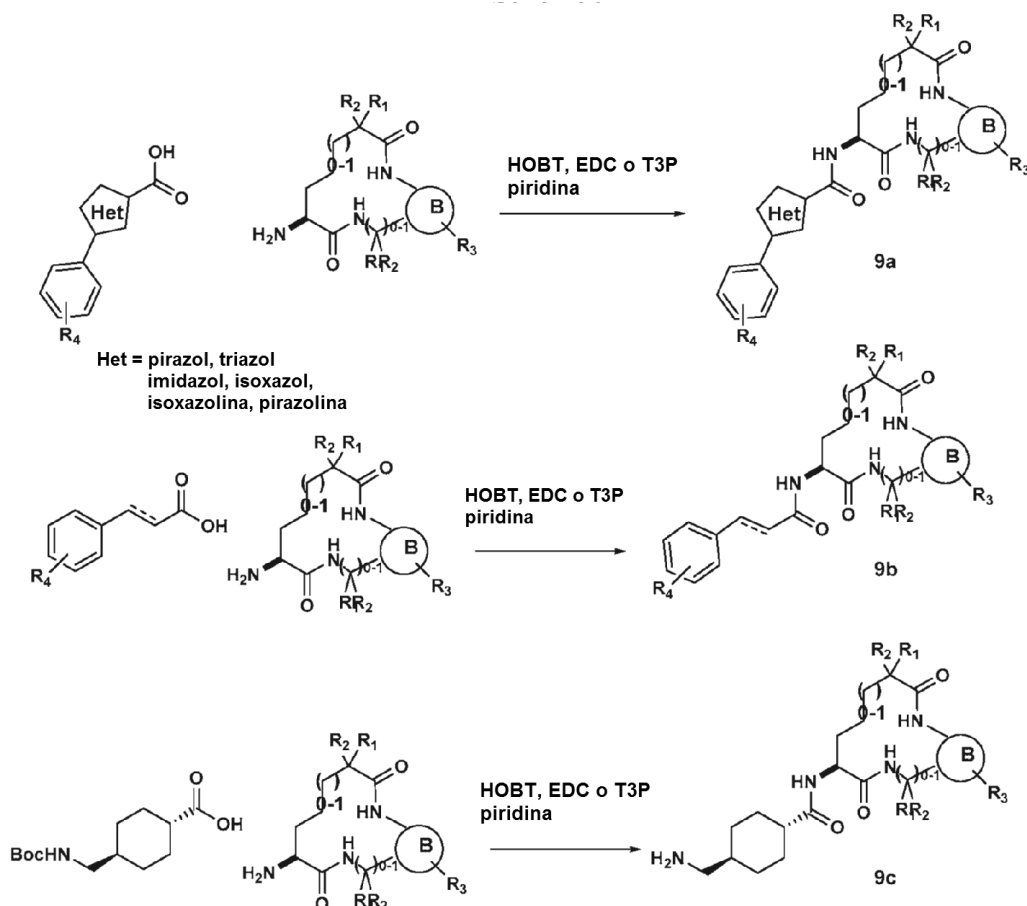
Esquema 8



- 15 Como alternativa, los macrociclos de esta invención pueden acoplarse a un ácido azolcarboxílico necesario para

proporcionar los compuestos **9a** de esta invención como se muestra en el esquema 9. De forma análoga, el acoplamiento de la amina macrocíclica necesaria con ácido acrílico o ácidos propiónicos de esta invención debería proporcionar los compuestos **9b** de esta invención. De forma análoga, el acoplamiento de las aminas macrocíclicas con ácido trans-exámico protegido con Boc debería proporcionar los compuestos **9c** de esta invención después de desprotección.

Esquema 9



Pueden sintetizarse compuestos adicionales de esta invención mediante técnicas de acoplamiento cruzado conocidas para los expertos en la técnica para proporcionar compuestos adicionales de esta invención como se muestra en el esquema 10.

Esquema 10



La purificación de intermedios y productos finales se realizó a través de cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó usando cartuchos preempacados de SiO₂, eluyendo con gradientes tanto de hexanos como de EtOAc, DCM y MeOH a menos que se indique otra cosa. La HPLC preparativa de fase inversa se realizó usando columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,1 % de TFA) y Disolvente B (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0,1 % de TFA, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (90 % de agua, 10 % de ACN, 0,1 % de TFA) y Disolvente B (10 % de agua, 90 % de ACN, 0,1 % de TFA, UV

220 nm) o con gradientes de Disolvente A (98 % de agua, 2 % de ACN, 0,05 % de TFA) y Disolvente B (98 % de ACN, 2 % de agua, 0,05 % de TFA, UV 220 nm) (o) Sunfire Prep C18 OBD 5u, 30 x 100 mm, gradiente de 25 min de B al 0-100 %. A = 90:10:0,1 de H₂O/ACN/TFA. B = 90:10:0,1 de ACN/H₂O/TFA.

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

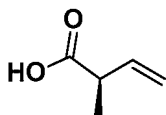
Método A: columna Waters SunFire (3,5 µm, C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (0,5 ml/min) de 10-100 % de Disolvente B durante 12 min y después 100 % de Disolvente B durante 3 min. El Disolvente A es (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) y el Disolvente B es (5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA, 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: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a 100 % de B; 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 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0,1 % de TFA; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min.

Método X: columna Zorbax SB C18 (4,6 x 75 mm). Se usó elución en gradiente (2,5 ml/min) de 0-100 % de Disolvente B durante 8 min y después 100 % de Disolvente B durante 2 min. El Disolvente A es (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,02 % de H₃PO₄) y el Disolvente B es (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0,02 % de H₃PO₄, UV 220 nm).

25 Intermedio 1. Preparación de ácido (R)-2-metilbut-3-enoico



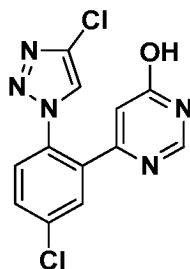
1A. Preparación de (R)-4-bencil-3-((R)-2-metilbut-3-enil)oxazolidin-2-ona.

30 A la solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (5,59 g, 55,9 mmol) y NMM (6,14 ml, 55,9 mmol) en THF (62 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (6,87 ml, 55,9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante ~2 h. En un matraz separado: A una solución de (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (8,25 g, 46,6 mmol) en THF (126 ml) a -78 °C se añadió gota a gota *n*-BuLi 2,5 M en hexano (20,49 ml, 51,2 mmol). Después de 35 min, esta
35 reacción se transfirió mediante una cánula a la primera reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, después el baño de refrigeración se retiró y la reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo (15 g). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó (R)-4-bencil-3-((R)-2-metilbut-3-enil)oxazolidin-2-ona (6,59 g, 55 %) en forma de un
40 aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 282,1 (M+Na)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,19 (m, 5H), 6,03 - 5,93 (m, 1H), 5,23 - 5,10 (m, 2H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 2H), 3,29 (dd, *J* = 13,5, 3,3 Hz, 1H), 2,79 (dd, *J* = 13,5, 9,6 Hz, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H) ppm. El otro diastereómero, (R)-4-bencil-3-((S)-2-metilbut-3-enil)oxazolidin-2-ona (4,6 g, 38 %), también se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 260,1 (M+H)⁺.

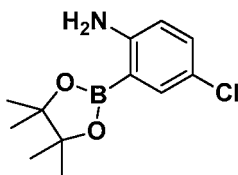
45 1B. Preparación de ácido (R)-2-metilbut-3-enoico.

A una solución incolora y transparente de (R)-4-bencil-3-((R)-2-metilbut-3-enil)oxazolidin-2-ona (6,05 g, 23,33 mmol) en THF (146 ml) a 0 °C se añadió gota a gota H₂O₂ (9,53 ml, 93 mmol) (acuoso al 30 %), seguido de LiOH 2 N (23,33 ml, 46,7 mmol). Después de 30 min, la reacción se interrumpió con 25 ml de Na₂SO₃ sat. y 25 ml de NaHCO₃ sat. Después, la reacción se concentró para retirar el THF. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con CHCl₃ (3 x). La capa acuosa se acidificó con HCl conc. a pH~3 y después se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (2,15 g, 92 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,84 (s a, 1H), 5,94 (ddd, *J* = 17,4, 10,1, 7,4 Hz, 1H), 5,22 - 5,13 (m, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

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



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



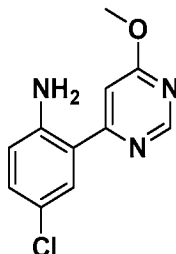
5

10

15

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)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,32 g, 0,44 mmol) y DMSO (9 ml). La suspensión resultante se purgó con N₂, 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-C₆H₁₀+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

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



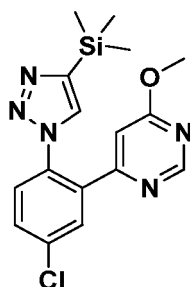
20

25

30

Un MFR que contenía 4-cloro-6-metoxipirimidina (3,13 g, 21,62 mmol), 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (7,31 g, 21,62 mmol), Na₂CO₃ (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 minutos, después se añadió aducto de Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (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)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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).

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

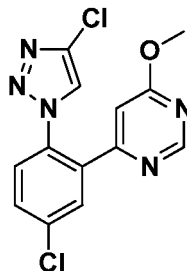


35

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 añadió nitrito

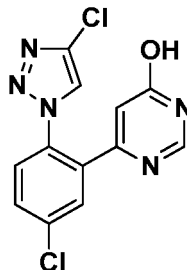
de 3-metilbutilo (1,28 ml, 9,55 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN_3 (1,26 ml, 9,55 mmol). Se observó desprendimiento de gas. Después de 10 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h, se añadieron etiniltrimetilsilano (2,72 ml, 19,09 mmol) y Cu_2O (0,09 g, 0,64 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h más. La reacción se repartió entre EtOAc y NH_4Cl sat. y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-[5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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).

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



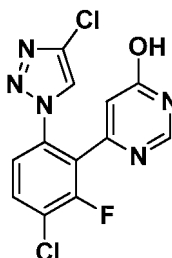
A una solución de 4-[5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-metoxipirimidina (1,56 g, 4,33 mmol) en ACN (28,9 ml) se añadió NCS (2,03 g, 15,17 mmol) y gel de sílice (6,51 g, 108 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después, la reacción se filtró para retirar el gel de sílice y el gel de sílice recogido se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua (2 x) y 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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).

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



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 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_3 . La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). 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_2O , se filtró y se lavó con Et_2O 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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 3. Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-pirimidin-4-ol



3A. 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_2CO_3 (24,5 g, 125 mmol) en Et_2O (300 ml) a -10°C en una atmósfera de N_2 se 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 hielo-agua, NaHCO_3 ac. al 10 % y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

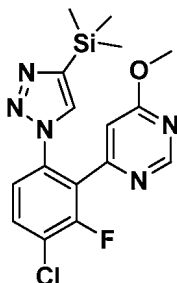
3B. Preparación de ácido (6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)borónico

- 10 A una solución incolora y 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 añadió gota a gota $n\text{BuLi}$ 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 transparente de color amarillo resultante se agitó a -78°C durante 10 min, después se retiró la mayoría de los trozos de hielo seco. La reacción se dejó calentar a -50°C durante 1 h. La solución transparente de color pardo resultante 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 a ta. La suspensión de color naranja resultante 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 a 40°C durante 1 h y después se enfrió a 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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

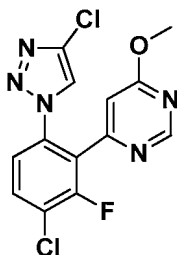
- 25 La reacción se ejecutó en un frasco a presión de 350 ml. Una solución de 4-cloro-6-metoxipirimidina (1,784 g, 12,34 mmol), ácido (6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)borónico (3,3 g, 12,34 mmol) en tolueno (24,68 ml) y EtOH (24,68 ml) se purgó con N_2 durante varios minutos. Se añadieron DIEA (4,31 ml, 24,68 mmol), seguido de $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (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 a 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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



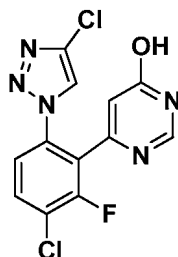
- 35 A una solución transparente de color amarillo enfriada (0°C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2,1 g, 8,28 mmol) en ACN (118 ml) se añadió nitrito de isoamilo (1,67 ml, 12,42 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN_3 (1,63 ml, 12,42 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 2 h, se añadieron etiltrimetilsilano (3,54 ml, 24,84 mmol) y Cu_2O (0,118 g, 0,83 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. Después, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl sat., salmuera, se secó sobre MgSO_4 , 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- 45 3E. Preparación de 4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina



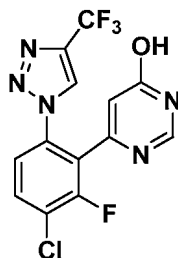
En un MFR equipado con una barra de agitación y un condensador se añadió 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (2,71 g, 7,17 mmol), NCS (3,35 g, 25,1 mmol) y gel de sílice (10,77 g, 179 mmol), seguido de ACN (48 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h y después se enfrió a ta. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ 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 amarillo. EM (IEN) *m/z*: 340,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

10 3F. Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-pirimidin-4-ol



Una solución transparente de color amarillo 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 a 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 NaHCO₃ sat. (2 x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Al residuo se añadió Et₂O (10 ml) y la suspensión resultante se sometió a ultrasonidos y se filtró. El sólido se aclaró con Et₂O (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)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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).

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



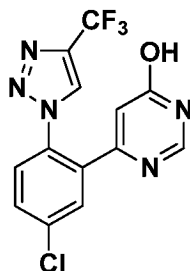
4A. Preparación de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina.

A una solución transparente de color amarillo 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 añadió nitrito de isoamilo (0,16 ml, 1,18 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (0,16 ml, 1,18 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 2 h, se añadió Cu₂O (0,011 g, 0,079 mmol), después se burbujeó gas de 3,3,3-trifluoroprop-1-ina (0,5 ml, 0,79 mmol) 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 NH₄Cl sat., salmuera, se secó sobre MgSO₄, 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)⁺.

40 4B. Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

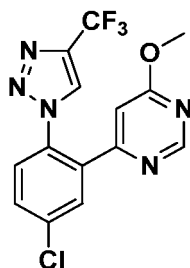
Una solución transparente de color amarillo de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,1 g, 0,268 mmol) en HOAc (1,34 ml) y HBr al 48 % en agua (1,5 ml, 13,4 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 h y después se enfrió a ta y se concentró. La goma de color amarillo se suspendió con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. (2 x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Al residuo se añadió Et₂O (3 ml). La suspensión resultante se sometió a ultrasonidos y se filtró. El sólido se aclaró con Et₂O (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)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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 5. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol



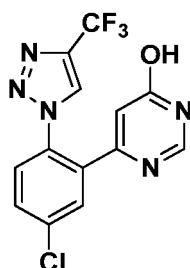
5

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



- 10 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 2B, en ACN (60 ml) a 0 °C se añadió nitrito de 3-metilbutilo (0,86 ml, 6,36 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (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 a ta. Después de 2 h, se añadió Cu₂O (61 mg, 0,42 mmol), seguido de un burbujeo lento de gas de 3,3,3-trifluoroprop-1-ina durante un periodo de 5 min. Después de 10 min más, la reacción se repartió entre DCM y NH₄Cl sat. y después las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, 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)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -61,10 (s).
- 15
- 20

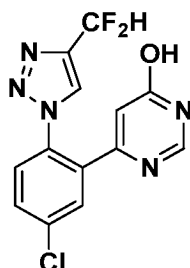
5B. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol



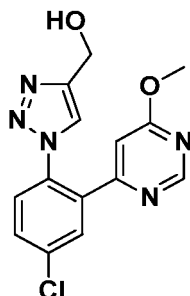
25

- 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 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 NaHCO₃ ac. sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ sat., salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se redujo al vacío hasta que empezó a formarse un poco de sólido. La suspensión resultante se trituró con Et₂O. El sólido se filtró y se lavó con Et₂O 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)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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 ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -62,61 (s).
- 30
- 35

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



6A. Preparación de {1-[4-Cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metanol



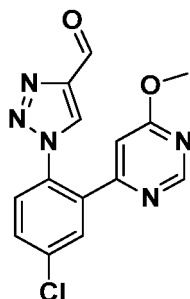
5

Se preparó {1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metano 1 (0,44 g, rendimiento del 52,5 %) de una manera similar al procedimiento descrito para la preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina, como se describe en el Ejemplo 2C, reemplazando propargil alcohol por etiniltrimetilsilano (0,38 ml, 6,36 mmol). EM (IEN) m/z : 318,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 6,42 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H).

10

6B. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído

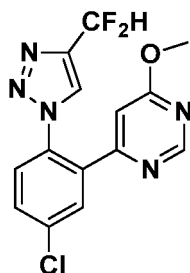
15



A una solución de {1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metanol (95 mg, 0,3 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió IBX (92 mg, 0,33 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 14 h. Se añadieron agua y NaHCO₃ sat. y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase normal para dar 1-[4-cloro-2-(6-metoxi pirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (82 mg, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 316,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,16 (s, 1H), 8,62 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

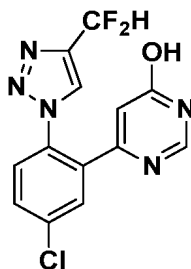
25

6C. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina



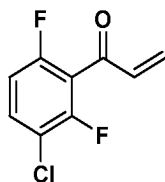
A una solución de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (427 mg, 1,35 mmol) en DCM (30 ml) se añadió DAST (0,54 ml, 4,1 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para dar 4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (441 mg, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 338,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 6,89 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,03 - 3,87 (m, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -112,40 (s).

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

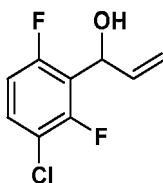


Se preparó 6-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (370 mg, rendimiento del 88 %) de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 2E, reemplazando 4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina por 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (441 mg, 1,31 mmol). EM (IEN) m/z : 324,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 0,7 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -112,69 (s).

Intermedio 7. Preparación de 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona



7A. Preparación de 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ol

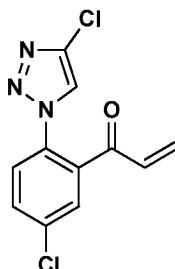


En un MFR seco de 100 ml que contenía bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) (24 ml, 24,00 mmol) en una atmósfera de Ar a 0 °C se añadió gota a gota 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído (3,2 g, 18,13 mmol) en THF (10 ml). La reacción se agitó durante 1 h y se interrumpió con HCl 1 N a pH 2. La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, 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 ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 (dddt, 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).

7B. 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 añadió gota a gota reactivo de Jones (8,77 ml, 23,51 mmol). Una vez finalizada la adición del reactivo de Jones, la reacción se interrumpió 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 MgSO₄, 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 %) que se solidificó en el congelador. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 8. Preparación de 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona



5

8A. Preparación de 2-azido-5-clorobenzaldehído

Una solución de 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,38 g, 8,70 mmol) y NaN_3 (0,58 g, 8,92 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 55 °C durante 8 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O y agua, lo que después se acidificó HCl 1 N a pH 4. La capa etérea se lavó con agua (3 x), seguido de salmuera (3 x), después se secó sobre 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 ^1H (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 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)

8B. Preparación de 5-cloro-2-(4-(tributilstannil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído

Una solución de 2-azido-5-clorobenzaldehído (386 mg, 2,126 mmol) y tributilstanilacetileno (0,65 ml, 2,13 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 100 °C durante 5 h antes de enfriar a 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-(tributilstannil)-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) $^+$.

8C. Preparación de 5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído.

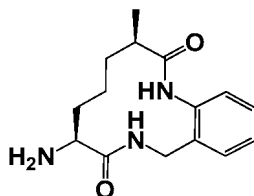
A una solución de 5-cloro-2-(4-(tributilstannil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído (459 mg, 0,924 mmol) en ACN

se añadió (5 ml) 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) $^+$.

8D. Preparación de 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona

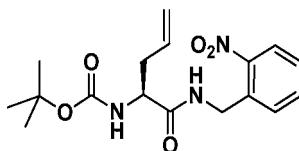
Se preparó 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona usando un procedimiento análogo al utilizado para la preparación del Intermedio 7, reemplazando 5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído por 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído. EM (IEN) m/z : 268,3 (M+H) $^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 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).

Intermedio 9. Preparación de (3R,7S)-7-Amino-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]-diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona



45

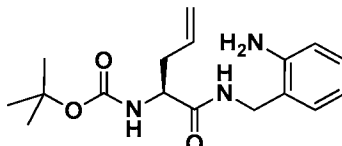
9A. Preparación de (1-((2-nitrobencil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo



Se añadió 4-metilmorfolina (1,40 ml, 12,72 mmol) a una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoico (1,369 g, 6,36 mmol), (2-nitrofenil)metanamina, HCl (1,2 g, 6,36 mmol) y HATU (3,63 g, 9,54 mmol) en DMF (25,4 ml) a ta. Después de 14 h, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua.

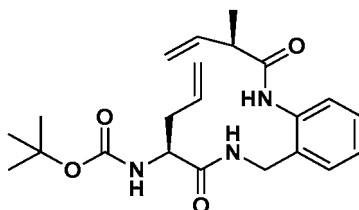
La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2CO_3 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar (1-((2-nitrobencil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,99 g, 5,68 mmol, 89 %). EM (IEN) m/z : 350,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 5,76 - 5,63 (m, 1H), 5,14 - 5,07 (m, 2H), 4,78 - 4,64 (m, 2H), 2,57 - 2,44 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

9B. Preparación de (1-((2-aminobencil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo



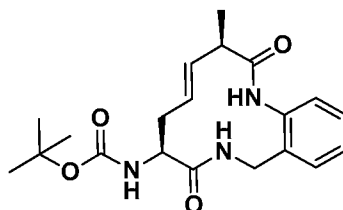
Se disolvió (1-((2-nitrobencil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,985 g, 5,68 mmol) en acetona (40 ml) y H_2O (8 ml), enfriado a 0 °C. Después, se añadieron polvo de Zn (3,71 g, 56,8 mmol) y NH_4Cl (1,520 g, 28,4 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara gradualmente ta. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (MgSO_4) para dar (1-((2-aminobencil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,73 g, 5,42 mmol, 95 %) en forma de un aceite incoloro. Este material se llevó hacia adelante según estaba. EM (IEN) m/z : 320,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 - 7,01 (m, 2H), 6,72 - 6,63 (m, 2H), 6,60 - 6,52 (m, 1H), 5,72 (ddt, J = 17,1, 10,1, 7,1 Hz, 1H), 5,17 - 5,06 (m, 2H), 4,44 - 4,30 (m, 2H), 2,58 - 2,41 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

9C. Preparación de ((S)-1-((2-((R)-2-metilbut-3-enamido)bencil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo



Se enfriaron a 0 °C ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0,75 g, 7,45 mmol), (1-((2-aminobencil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1,7 g, 5,32 mmol), piridina (1,29 ml, 15,97 mmol) en EtOAc (56,6 ml), se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (6,77 g, 10,65 mmol), se agitó a 0 °C y después se dejó calentar gradualmente hasta ta. Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para dar ((S)-1-((2-((R)-2-metilbut-3-enamido)bencil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,98 g, 93 %). EM (IEN) m/z : 402,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 1H), 6,12 - 6,01 (m, 1H), 5,73 - 5,61 (m, 1H), 5,35 - 5,28 (m, 2H), 5,20 - 5,06 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 3,35 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,50 - 2,43 (m, 1H), 1,57 - 1,56 (m, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 11H).

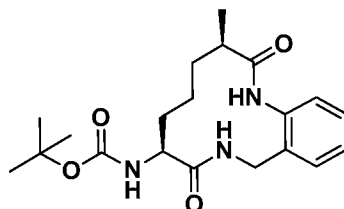
9D. Preparación de ((3R,7S,E)-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *tert*-butilo



Se disolvió ((S)-1-((2-((R)-2-metilbut-3-enamido)bencil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,500 g, 1,25 mmol) en EtOAc (733 ml) y la solución resultante se desgasificó con una corriente de Ar durante 30 min. Se añadió Grubbs II (0,424 g, 0,498 mmol) y la solución se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para dar ((3R,7S,E)-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *tert*-butilo (0,241 g, rendimiento del 51,8 %) en forma de

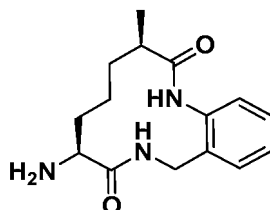
un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z : 374 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 6,39 (s a, 1H), 5,80 - 5,60 (m, 2H), 5,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,91 - 4,80 (m, 1H), 3,96 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 1,65 (s, 2H), 1,47 - 1,32 (m, 12H).

5 9E. Preparación de ((3R,7S)-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *tert*-butilo



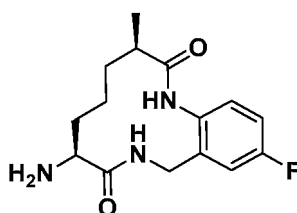
10 Se añadió PtO₂ (0,015 g, 0,065 mmol) a una solución de ((3R,7S,E)-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *tert*-butilo (0,241 g, 0,645 mmol) en EtOH (25,8 ml) y se sometió a una atmósfera de hidrógeno (0,38 MPa (55 psi)) durante una noche. Después de este tiempo, la suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró para dar ((3R,7S)-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *tert*-butilo. EM (IEN) m/z : 376 (M+H)⁺.

15 9F. Preparación de (3R,7S)-7-amino-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-2,8(1H,3H)-diona

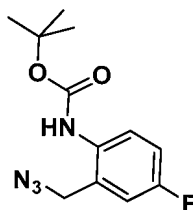


20 Se añadió TFA (0,616 ml, 7,99 mmol) a una solución en agitación de ((3R,7S)-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *tert*-butilo (0,150 g, 0,400 mmol) en DCM (10 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre EtOAc y una solución sat. de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (3R,7S)-7-amino-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-2,8(1H,3H)-diona (0,063 g, 0,229 mmol, 57,3 %) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z : 276 (M+H)⁺.

25 Intermedio 10. Preparación de (3R,7S)-7-Amino-12-fluoro-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-2,8(1H,3H)-diona.



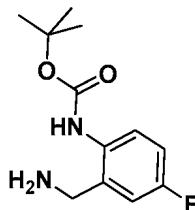
30 10A. Preparación de (2-(azidometil)-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo



35 Se añadió en porciones NaBH₄ (0,474 g, 12,54 mmol) a una solución de (4-fluoro-2-formilfenil)carbamato de *tert*-butilo (1,0 g, 4,18 mmol) en MeOH (25 ml) a ta. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró.

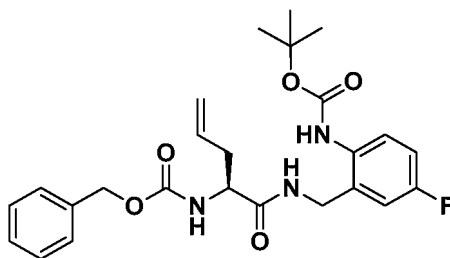
El residuo se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El sólido resultante se lavó con hexano para dar el intermedio de alcohol deseado. Al intermedio de alcohol en THF (25 ml), en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se añadió DBU (1,250 ml, 8,29 mmol). Después de 5 min, se añadió gota a gota difenilfosforilazida (1,34 ml, 6,22 mmol). Se dejó que la mezcla llegara gradualmente a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, seguido de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar (2-(azidometil)-4-fluorofenil)carbamato de *terc*-butilo (0,840 g, 3,15 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un aceite transparente que se solidificó lentamente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (dd, *J* = 7,9, 5,1 Hz, 1H), 7,09 - 6,97 (m, 2H), 6,64 (s a, 1H), 4,33 (s, 2H), 1,52 (s, 9H).

10B. Preparación de (2-(aminometil)-4-fluorofenil)carbamato de *terc*-butilo



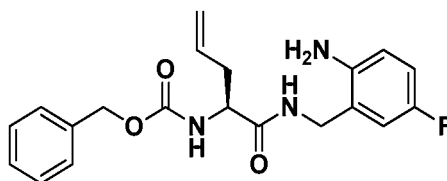
Se añadió Pd al 10 %/C (contenido de H₂O 50 %, 200 mg) a una solución de (2-(azidometil)-4-fluorofenil)carbamato de *terc*-butilo (0,84 g, 3,15 mmol) en EtOAc (31,5 ml) y la mezcla de reacción resultante se sometió a una atmósfera de hidrógeno (0,38 MPa, 55 psi). Después de 3 h, la suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró para dar (2-(aminometil)-4-fluorofenil)carbamato de *terc*-butilo que se llevó hacia adelante a la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 241 (M+H)⁺.

10C. Preparación de N-[(1S)-1-[(2-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino)-5-fluorofenil]metil]carbamoil}but-3-en-1-il]carbamato de bencilo



A una solución de ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)pent-4-enoico (0,971 g, 3,90 mmol), (2-(aminometil)-4-fluorofenil)carbamato de *terc*-butilo (0,936 g, 3,90 mmol) y piridina (0,945 ml, 11,69 mmol) en EtOAc (39,0 ml), se añadió gota a gota T3P (50 % en peso en EtOAc) (4,64 ml, 7,79 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó lentamente a ta. Después de agitar durante 14 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se extrajo de nuevo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar N-[(1S)-1-[(2-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino)-5-fluorofenil]metil]carbamoil}but-3-en-1-il]carbamato de bencilo (0,969 g, 52,3 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 472 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (dd, *J* = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 5H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 6,75 - 6,70 (m, 1H), 5,72 - 5,62 (m, 1H), 5,21 - 5,16 (m, 1H), 5,13 - 5,08 (m, 4H), 4,40 - 4,34 (m, 1H), 4,31 (s a, 1H), 4,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,53 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,53 (s, 9H).

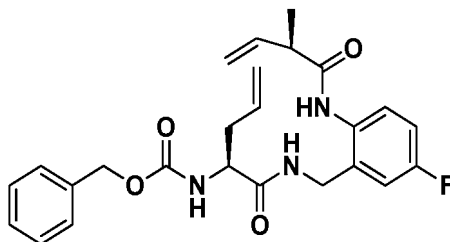
10D. Preparación de N-[(1S)-1-[(2-amino-5-fluorofenil)metil]carbamoil}but-3-en-1-il]carbamato de bencilo



Se añadió TFA (0,817 ml, 10,60 mmol) a una solución en agitación de N-[(1S)-1-[(2-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino)-5-fluorofenil]metil]carbamoil}but-3-en-1-il]carbamato de bencilo (0,500 g, 1,060 mmol) en DCM (10 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc y se neutralizó con una solución 1,5 M de fosfato potásico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (1-[(2-

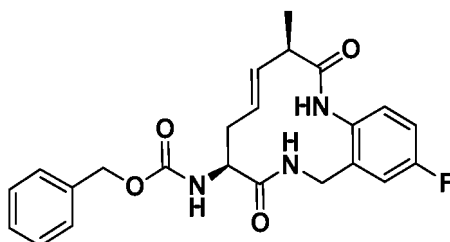
amino-5-fluorobencil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il]carbamato de (S)-bencilo (0,373 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco que se llevó hacia adelante a la siguiente etapa. EM (IEN) m/z : 372 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 5H), 6,83 - 6,75 (m, 2H), 6,60 (dd, J = 8,6, 5,1 Hz, 1H), 5,79 - 5,69 (m, 1H), 5,11 - 5,01 (m, 4H), 4,87 (s a, 2H), 4,13 - 4,05 (m, 3H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 1H).

10E. Preparación de N-[(1S)-1-[(5-fluoro-2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-fenil)metil]carbamoil]but-3-en-1-il]carbamato de bencilo



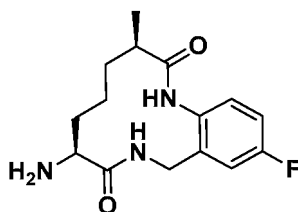
Se enfrió a 0 °C ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0,136 g, 1,357 mmol), N-[(1S)-1-[(2-amino-5-fluorofenil)metil]carbamoil]but-3-en-1-il]carbamato de bencilo (0,36 g, 0,97 mmol), piridina (0,235 ml, 2,91 mmol) en EtOAc (10,31 ml), se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (1,234 g, 1,94 mmol), se agitó a 0 °C, después se dejó calentar gradualmente hasta t_a. Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar N-[(1S)-1-[(5-fluoro-2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-fenil)metil]carbamoil]but-3-en-1-il]carbamato de bencilo (0,086 g, 19,6 %) en forma de una película. EM (IEN) m/z : 454 (M+H)⁺.

10F. Preparación de N-[(3R,7S)-12-fluoro-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-7-il]carbamato de bencilo



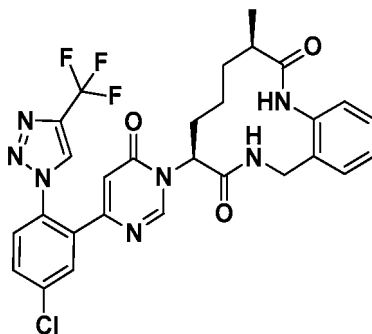
Se añadió N-[(1S)-1-[(5-fluoro-2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-fenil)metil]carbamoil]but-3-en-1-il]carbamato de bencilo (0,086 g, 0,190 mmol) a EtOAc (19 ml). La solución se desgasificó con una corriente de Ar durante 30 min. Se añadió Grubbs II (0,065 g, 0,076 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a t_a y se absorbió sobre gel de sílice. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar N-[(3R,7S)-12-fluoro-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-7-il]carbamato de bencilo (0,0374 g, 0,088 mmol, 46,4 %) en forma de un sólido de color beige. (IEN) m/z : 425 (M+H)⁺.

10G. Preparación de (3R,7S)-7-amino-12-fluoro-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo-[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona



Se añadió Pd al 10 %/C (4,63 mg, 0,043 mmol) y PtO₂ (9,87 mg, 0,043 mmol) a una solución de N-[(3R,7S)-12-fluoro-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidro-1,9-benzodiazaciclododecin-7-il]carbamato de bencilo (0,037 g, 0,087 mmol) en EtOH (2 ml)/THF (0,50 ml). La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,38 MPa (55 psi)) durante 3 h, después se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró para dar (3R,7S)-7-amino-12-fluoro-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo-[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona (0,025 g, 0,085 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de una película de color pardo. (IEN) m/z : 294 (M+H)⁺.

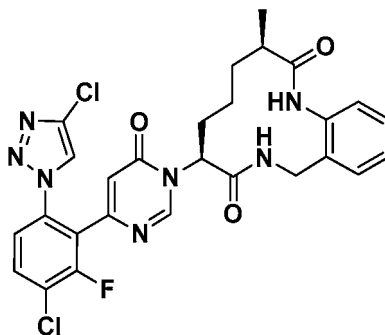
Ejemplo 11. Preparación de (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]-diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona



5

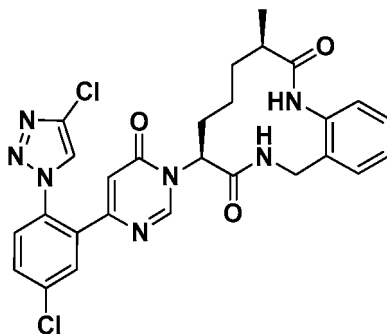
A una suspensión de color blanquecino de 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,025 g, 0,073 mmol) y HATU (0,036 g, 0,094 mmol) en ACN (0,726 ml) se añadió gota a gota DBU (0,016 ml, 0,109 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó a ta. Después de 15 min, se añadió una solución de (3R,7S)-7-amino-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]-diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona (0,020 g, 0,073 mmol) en DMF (0,726 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa y se liofilizó para dar (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]-diazaciclododecina-2,8(1H, 3H)-diona (0,006 g, 13,2 %) en forma de un sólido de color blanco. (IEN) m/z : 600 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,19 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,23 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 1,73 (s a, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 3H), 1,17 (s, 1H), 1,12 - 1,07 (m, 3H). HPLC analítica (Método A), TR = 8,03 min, pureza = 96 %; Ki de Factor Xla = 18,7 nM, Ki de caliceína plasmática = 3,380 nM.

Ejemplo 12. Preparación de (3R,7S)-7-(4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclo-dodecina-2,8(1H,3 H)-diona



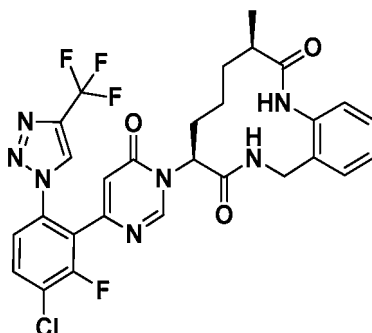
Se preparó (3R,7S)-7-(4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3 -triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-oxo pirimidin-1(6H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclo-dodecina-2,8(1H,3H)-diona (0,004 g, rendimiento del 8,95 %) de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 11, reemplazando 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Intermedio 3, por 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol. (IEN) m/z : 584 (M+H)⁺. RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,73 - 8,66 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,94 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,23 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,98 (dd, J = 14,3, 6,6 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 1,77 (s a, 2H), 1,52 - 1,41 (m, 3H), 1,15 - 1,08 (m, 3H). HPLC analítica (Método A), TR = 7,79 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 2,0 nM, Ki de caliceína plasmática = 179 nM.

Ejemplo 13. Preparación de (3R,7 S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclo-dodecina-2,8(1H,3H)-diona

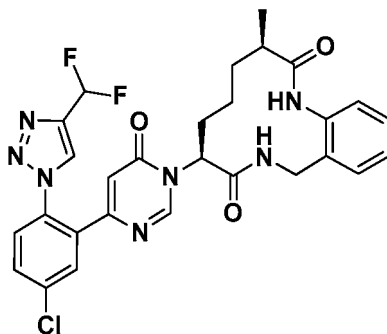


Se preparó (3R,7 S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclo-dodecina-2,8(1H,3H)-diona (0,008 g, rendimiento del 18,5 %) de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 11, reemplazando 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Intermedio 2, por 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol. (IEN) m/z : 584 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,25 - 5,19 (m, 1H), 4,98 (dd, J = 14,5, 6,4 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,29 - 2,22 (m, 1H), 1,75 (s a, 2H), 1,51 - 1,40 (m, 4H), 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método X), TR = 5,79 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 8,5 nM, Ki de caliceína plasmática = 1,230 nM.

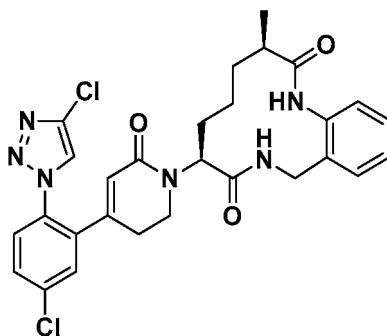
Ejemplo 14. Preparación de (3R,7S)-7-(4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona



Se preparó (3R,7S)-7-(4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclo dodecina-2,8(1H,3H)-diona (0,0042 g, rendimiento del 8,9 %) de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 11, reemplazando 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Intermedio 4, por 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol. (IEN) m/z : 618 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,70 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 8,6, 7,9 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,23 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,26 - 2,23 (m, 1H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,52 - 1,38 (m, 4H), 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A), TR = 8,5 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 4,3 nM, Ki de caliceína plasmática = 733 nM.

Ejemplo 15. Preparación de (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]diazaciclo-dodecina-2,8(1H, 3H)-diona

Se preparó (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]diazaciclo-dodecina-2,8(1H,3H)-diona (0,0076 g, rendimiento del 16,2 %) de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 11, reemplazando 6-(5-cloro-2-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Intermedio 6, por 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol. (IEN) m/z : 582 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 - 8,84 (m, 2H), 8,78 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 3H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,30 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 14,2, 6,9 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 1,83 (s, 2H), 1,53 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 1,25 (s, 2H), 1,22 - 1,15 (m, 3H). HPLC analítica (Método A), TR = 7,6 min, pureza = 90 %; Ki de Factor Xla = 34,8 nM, Ki de caliceína plasmática = 3.360 nM.

Ejemplo 16. Preparación de (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H, 3H)-diona.

16A. Preparación de (2-((3-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-oxopropil)((3R,7S)-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)amino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo

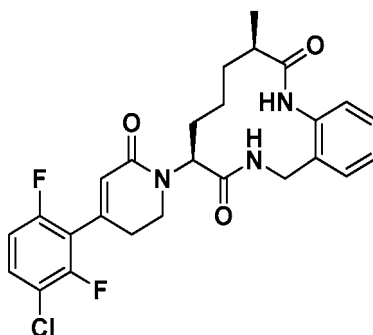
En un matraz de fondo redondo se añadió clorhidrato de (3R,7S)-7-amino-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona (0,030 g, 0,096 mmol), DCM (3,32 ml), DIEA (0,118 ml, 0,673 mmol) y 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona (0,026 g, 0,096 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. Después, la reacción se enfrió a 0 °C, después se añadieron piridina (0,039 ml, 0,481 mmol) y ácido 2-(dietoxifosforil)acético (0,057 g, 0,289 mmol), respectivamente. A continuación, se añadió gota a gota POCl₃ (0,018 ml, 0,192 mmol) y la mezcla completa se agitó a 0 °C. Después de 30 min, la reacción se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal para dar (2-((3-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-oxopropil)((3R,7R)-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)amino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (0,0538 g, 0,075 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de una película de color pardo claro. (IEN) m/z : 721,4 (M+H)⁺.

16B. Preparación de (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona

A una solución de (2-((3-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-oxopropil)((3R,7S)-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)amino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (53,8 mg, 0,075 mmol) en MeOH (2,0 ml) se añadió NaOMe 0,5 M en MeOH (0,085 ml, 0,373 mmol) a ta. Después de 1 h, la reacción se interrumpió con HCl 1,0 N (ac.) (0,5 ml). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona (15,7 mg,

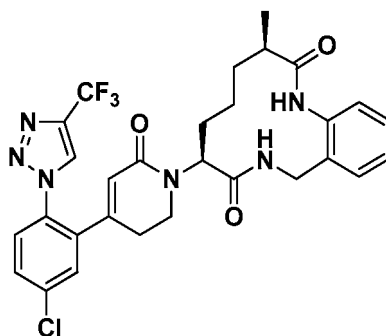
35,3 %) en forma de un sólido de color blanco. (IEN) m/z : 567,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,68 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,87 (dd, J = 14,2, 6,5 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 11,3, 4,7 Hz, 1H), 3,83 - 3,71 (m, 2H), 2,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,48 - 1,40 (m, 3H), 1,35 - 1,25 (m, 2H), 1,11 - 1,02 (m, 3H). HPLC analítica (Método A), TR = 8,09 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 4,0 nM, Ki de calicreína plasmática = 60,7 nM.

Ejemplo 17. Preparación de (3R,7S)-7-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona



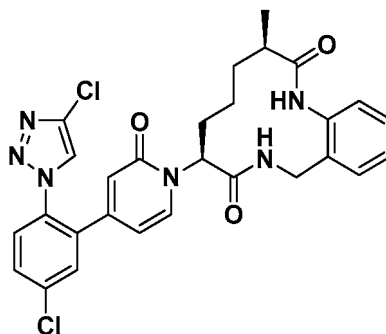
Se preparó ((3R,7S)-7-(4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona (0,0154 g, rendimiento del 41 %) de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 16, reemplazando 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona, preparada como se describe en el Intermedio 7, por 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona. (IEN) m/z : 502 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,62 (td, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 3H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,91 - 4,81 (m, 2H), 3,93 (dt, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,62 - 2,49 (m, 2H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 1,70 - 1,64 (m, 1H), 1,61 - 1,55 (m, 1H), 1,50 - 1,43 (m, 2H), 1,35 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A), TR = 8,48 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 112 nM, Ki de calicreína plasmática = 558 nM.

Ejemplo 18. Preparación de (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona



Se preparó (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona (0,018 g, rendimiento del 39 %) de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 16, reemplazando 1-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona, preparada como se describe en el Intermedio 5, por 1-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona. (IEN) m/z : 601 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,26 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,87 (dd, J = 14,4, 6,7 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 11,3, 4,7 Hz, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 2,30 - 2,24 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 2H), 1,62 - 1,55 (m, 1H), 1,48 - 1,41 (m, 2H), 1,34 - 1,26 (m, 2H), 1,07 (d, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A), TR = 8,73 min, pureza = 94 %; Ki de Factor Xla = 3,1 nM, Ki de calicreína plasmática = 103 nM.

Ejemplo 18. Preparación de (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona



5

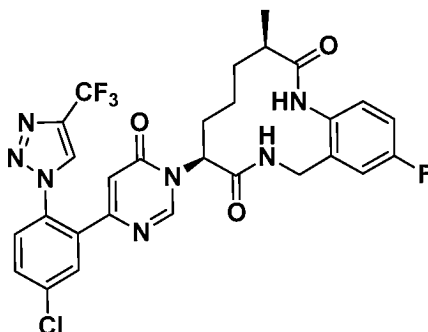
A una suspensión de (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona en DMF (0,5 ml) se añadió K₂CO₃ (0,024 g, 0,176 mmol). Después se añadieron catalizador de Pearlman (2,475 mg, 0,018 mmol) e hidróperóxido de *tert*-butilo (70 % en agua) (0,024 ml, 0,176 mmol), respectivamente, y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta. Se añadieron un equivalente adicional de catalizador de Pearlman e hidróperóxido de *tert*-butilo en dos días sucesivos. Después de 30 días, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa y se liofilizó para dar el producto deseado (0,0015 g, 13,6 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. (IEN) *m/z*: 565,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,66 - 8,59 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 2H), 7,67 - 7,65 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 2H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 6,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 5,31 - 5,25 (m, 1H), 4,96 (dd, *J* = 14,3, 6,9 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 2,29 (dd, *J* = 3,9, 1,9 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,50 - 1,45 (m, 2H), 1,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A), TR = 7,90 min, pureza = 90 %; Ki de Factor Xla = 10,1 nM, Ki de caliceína plasmática = 259 nM.

10

15

Ejemplo 19. Preparación de (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-12-fluoro-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona

20

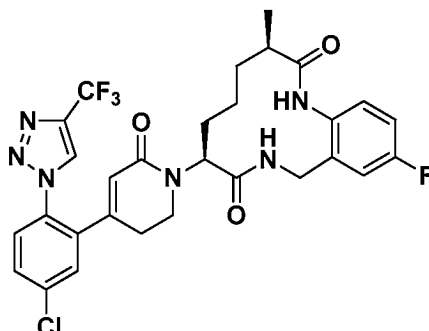


25

30

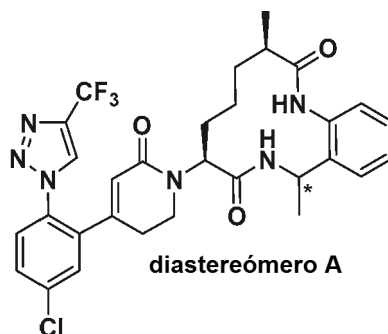
Se preparó (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3 -triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1 (6H)-il)-12-fluoro-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 11, reemplazando (3R,7S)-7-amino-12-fluoro-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona, preparada como se describe en el Intermedio 10, por (3R,7S)-7-amino-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]-diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona. (IEN) *m/z*: 618,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 7,09 (td, *J* = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,20 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,96 (dd, *J* = 14,5, 6,6 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,23 (s, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 2H), 1,49 - 1,40 (m, 3H), 1,11 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A), TR = 8,28 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 18,7 nM, Ki de caliceína plasmática = 13.000 nM.

Ejemplo 20. Preparación de (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-12-fluoro-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona

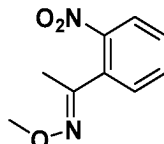


Se preparó (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-12-fluoro-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 18, reemplazando (3R,7S)-7-amino-12-fluoro-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona, preparada como se describe en el Intermedio 10, por (3R,7S)-7-amino-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona. (IEN) m/z : 619,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,31 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 8,9, 5,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 9,5, 2,9 Hz, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,86 (dd, J = 14,9, 6,7 Hz, 1H), 4,78 - 4,70 (m, 1H), 3,79 - 3,75 (m, 1H), 2,30 - 2,24 (m, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 1,62 - 1,57 (m, 1H), 1,45 - 1,39 (m, 3H), 1,36 - 1,31 (m, 1H), 1,28 - 1,22 (m, 1H), 1,07 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H). HPLC analítica (Método A), TR = 8,44 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 7,0 nM, Ki de calicreína plasmática = 268 nM.

Ejemplo 21. Preparación de (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3,10-dimetil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona (diastereómero A)

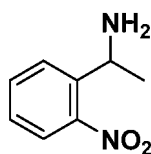


21A. Preparación de (E)-1-(2-Nitrofenil)etanona O-metil oxima



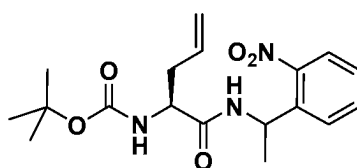
A una solución de 1-(2-nitrofenil)etanona (2,0 g, 12,11 mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (1,011 g, 12,11 mmol) en piridina (40 ml)/EtOH (40 ml) se añadieron tamices moleculares (~1 g). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró para dar (E)-1-(2-nitrofenil)etanona O-metil oxima en forma de un aceite que se solidificó lentamente. El material se llevó hacia adelante a la siguiente reacción sin purificación adicional. (IEN) m/z : 195,1 (M+H)⁺.

21B. Preparación de 1-(2-nitrofenil)etanamina



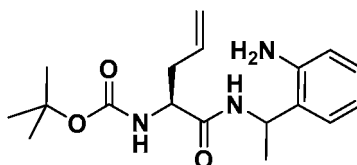
Una solución de (E)-1-(2-nitrofenil)etanona O-metil oxima (2,2 g, 11,33 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a 0 °C, a esta se añadió complejo de borano-THF (34,0 ml, 34,0 mmol) y después la solución resultante se calentó a reflujo durante 6 h. La reacción se enfrió a -20 °C y se añadió lentamente agua (3 ml) seguido de una solución ac. al 20 % de KOH (3 ml) durante 20 min. Después, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h más y después se vertió en DCM. Las capas orgánicas separadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se usó inmediatamente en una reacción posterior sin purificación adicional. (IEN) *m/z*: 167,3 (M+H)⁺.

21C. Preparación de ((2S)-1-((1-(2-nitrofenil)etil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo



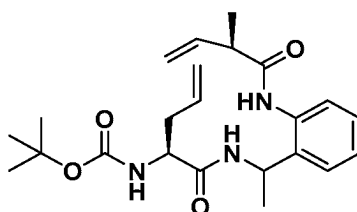
Se añadió 4-metilmorfolina (2,49 ml, 22,63 mmol) a una solución en agitación de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoico disponible en el mercado (2,44 g, 11,31 mmol), 1-(2-nitrofenil)etanamina (1,88 g, 11,31 mmol) y HATU (6,45 g, 16,97 mmol) en DMF (45,3 ml) a ta. Después de 14 h, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar ((2S)-1-((1-(2-nitrofenil)etil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (4,0 g, 97 %). (IEN) *m/z*: 364,4 (M+H)⁺.

21D. Preparación de ((2S)-1-((1-(2-aminofenil)etil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo



Se disolvió ((2S)-1-((1-(2-nitrofenil)etil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (4,0 g, 11,01 mmol) en acetona (78 ml) y H₂O (15,55 ml), se enfrió a 0 °C y se añadieron cinc (7,20 g, 110 mmol) y NH₄Cl (2,94 g, 55,0 mmol). Se dejó que la solución llegara gradualmente a ta. Después de 14 h, la reacción se filtró a través de una capa de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo se repartió con H₂O (50 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar ((2S)-1-((1-(2-aminofenil)etil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color rosáceo. Este material se llevó hacia adelante según estaba. (IEN) *m/z*: 334 (M+H)⁺.

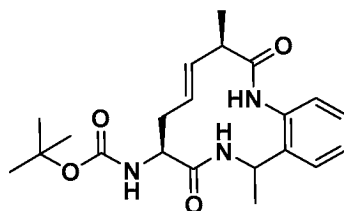
21E. Preparación de ((2S)-1-((1-(2-((R)-2-metilbut-3-enamido)fenil)-etil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (1,32 g, 13,21 mmol), ((2S)-1-((1-(2-aminofenil)etil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (3,67 g, 11,01 mmol), piridina (2,23 ml, 27,5 mmol) en EtOAc (117 ml) a 0 °C se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (13,10 ml, 22,01 mmol). Después de agitar a ta durante 14 h, la reacción se interrumpió con fosfato potásico 1,5 M y se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el producto deseado (2,05 g, 45 %) en forma de una espuma de color blanco. (IEN) *m/z*: 416 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,56 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H),

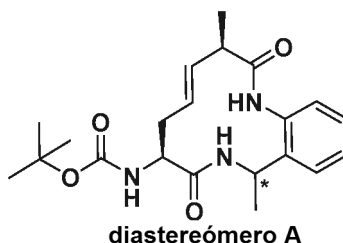
7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,21 (dtd, $J = 5,6, 3,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 6,77 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,01 - 5,93 (m, 1H), 5,72 - 5,61 (m, 1H), 5,26 - 5,18 (m, 1H), 5,12 - 5,07 (m, 2H), 5,03 - 4,98 (m, 1H), 4,90 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 2,36 - 2,22 (m, 2H), 1,41 - 1,31 (m, 12H), 1,22 (dd, $J = 6,8, 4,4$ Hz, 3H).

- 5 21F. Preparación de ((3R,7S,E)-3,10-dimetil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (mezcla diastereomérica)



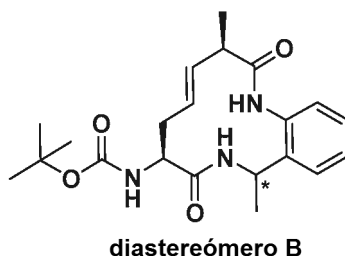
- 10 Se añadió ((2S)-1-((1-(2-((R)-2-metilbut-3-enamido)fenil)etil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 4,81 mmol) a EtOAc (600 ml) y se desgasificó con una corriente de argón durante 30 min. Se añadió Grubbs II (1,64 g, 1,93 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. El material en bruto se lavó con una solución 1,5 M de fosfato potásico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. (IEN) m/z : 388 (M+H)⁺.

- 15 21G. Preparación de ((3R,7S,E)-3,10-dimetil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (diastereómero A)



- 20 Se disolvió ((3R,7S,E)-3,10-dimetil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (mezcla diastereomérica) (0,600 g, 0,619 mmol) en DMF y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar ((3R,7S,E)-3,10-dimetil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (diastereómero A) (0,082 g, rendimiento del 34 %) como el isómero que se eluye más pronto (pico más polar). (IEN) m/z : 388 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 6,06 - 6,00 (m, 1H), 5,85 - 5,80 (m, 1H), 5,09 - 5,04 (m, 1H), 3,23 - 3,19 (m, 1H), 2,72 - 2,67 (m, 1H), 2,40 - 2,34 (m, 2H), 1,61 - 1,58 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,33 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H)

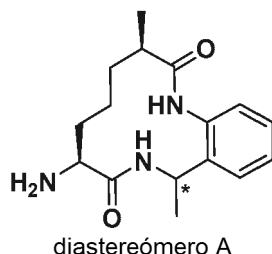
- 25 21H. Preparación de ((3R,7S,E)-3,10-dimetil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (diastereómero B).



- 35 Se purificó ((3R,7S,E)-3,10-dimetil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (mezcla diastereomérica) por cromatografía de fase inversa en **21G** para dar ((3R,7S,E)-3,10-dimetil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (diastereómero B) (0,078 g, rendimiento del 33 %) como el isómero que se eluye más tarde (pico menos polar). (IEN) m/z : 388 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,37 - 7,19 (m, 3H), 6,06 - 5,94 (m, 1H), 5,67 -

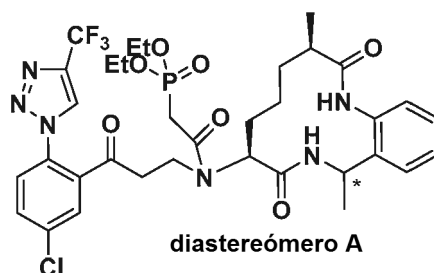
5,60 (m, 1H), 5,04 - 4,97 (m, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,38 - 1,31 (m, 3H).

21I. Preparación de (3R,7S)-7-amino-3,10-dimetil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]-diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona (diastereómero A).



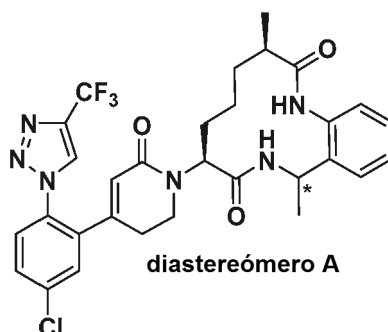
Se añadió PtO_2 (9,61 mg, 0,042 mmol) a una solución en agitación de ((3R,7S,E)-3,10-dimetil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *tert*-butilo (0,082 g, 0,212 mmol) en EtOH (10 ml) y se sometió a una atmósfera de H_2 (0,38 MPa (55 psi)). Después de 5 h, el catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se trató con HCl (4,0 M en dioxano) (0,529 ml, 2,116 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en MeOH, se pasó a través de un cartucho de resina de NaHCO_3 (StratoSpheres® SPE, 500 mg) y el filtrado se concentró. El residuo de base libre se llevó hacia adelante a la siguiente reacción sin purificación adicional. (IEN) m/z: 290 (M+H)⁺.

21J. Preparación de (2-((3-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-oxopropil)((3R,7 S)-3,10-dimetil-2,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)amino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo



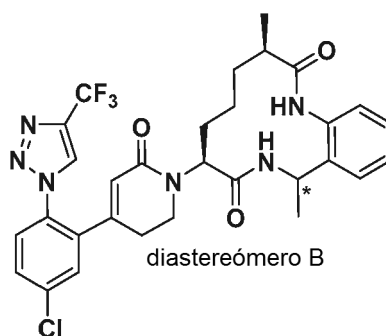
A (3R,7S)-7-amino-3,10-dimetil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona (diastereómero A) (0,025 g, 0,086 mmol) en DCM (1,25 ml), enfriada a -20 °C, se añadió DIEA (0,106 ml, 0,605 mmol), después se añadió lentamente 1-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona (0,026 g, 0,086 mmol) en DCM (0,5 ml). Después de 1 h, se añadieron ácido 2-(dietoxifosforil)acético (0,051 g, 0,259 mmol), piridina (0,056 ml, 0,691 mmol) y una solución en DCM de POCl_3 (8,05 μl , 0,086 mmol), respectivamente. Después de 30 min, la reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. (IEN) m/z: 769 (M+H)⁺.

21k. Preparación de (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3,10-dimetil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona (diastereómero A).



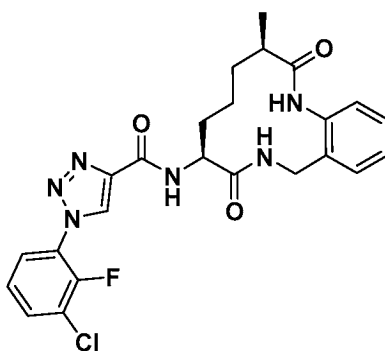
A (2-((3-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-3-oxopropil)((3R,7S)-3,10-dimetil-2,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,5]diazaciclo-dodecin-7-il)amino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (diastereómero A) (0,066 g, 0,086 mmol) en MeOH (50 ml), enfriado a 0 °C, se añadió exceso de NaOMe (0,074 g, 0,343 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con una solución HCl de 1,0 N (0,2 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa y se criodesecó para dar el producto deseado (4 mg, 7,2 %) en forma de un sólido de color blanco. (IEN) m/z : 615,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,89 - 8,82 (m, 1H), 7,58 - 7,41 (m, 4H), 7,30 - 7,15 (m, 3H), 5,61 - 5,53 (m, 1H), 5,16 (dt, J = 13,6, 7,0 Hz, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,44 - 2,28 (m, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 2,05 (dt, J = 17,4, 5,3 Hz, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,62 - 1,48 (m, 3H), 1,46 - 1,41 (m, 3H), 1,15 - 1,06 (m, 3H). HPLC analítica (Método A), TR = 9,14 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 93 nM, Ki de caliceína plasmática = 2.830 nM.

Ejemplo 22. Preparación de (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3,10-dimetil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona (diastereómero B).

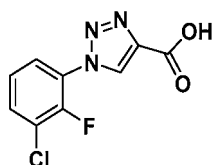


Se preparó (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3,10-dimetil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]diazaciclo-dodecina-2,8(1H,3H)-diona (diastereómero B) (4 mg, 7,2 %) de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 21, reemplazando ((3R,7S,E)-3,10-dimetil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (diastereómero A) por ((3R,7S,E)-3,10-dimetil-2,8-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10-octahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (diastereómero A). (IEN) m/z : 615,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 3H), 7,55 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,34 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 12,0, 4,3 Hz, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 2,37 (td, J = 7,3, 3,6 Hz, 1H), 2,30 - 2,24 (m, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,60 - 1,55 (m, 4H), 1,33 (d, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A), TR = 9,18 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 3.680 nM, Ki de caliceína plasmática = >13.000 nM.

Ejemplo 23. Preparación de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-((3R,7S)-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



23A. Preparación de ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico



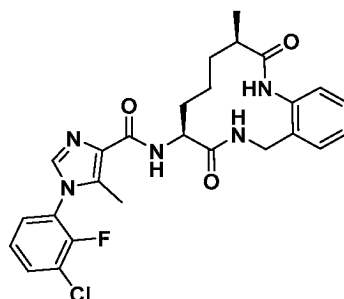
5

A una solución de 3-cloro-2-fluoroanilina (1,2 g, 8,24 mmol) en TFA (4 ml), se añadió H₂O (2 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota NaNO₂ (1,12 g, 16,24 mmol) en H₂O (2 ml) (temperatura mantenida <5 °C). Después de 0,5 h, se añadió en porciones NaN₃ (0,585 g, 9,0 mmol). Después de agitar a ta durante una noche, la reacción se interrumpió con H₂O (100 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar una masa incolora. A una solución del sólido disuelto en DMSO (5 ml), se añadieron L-prolina (0,02 g), Cu(OAc)₂ (0,1 g), K₂CO₃ (1,5 g), ascorbato sódico (0,1 g) y exceso de propiolato de t-butilo (3 ml) y la mezcla se calentó a 75 °C durante una noche. La reacción se interrumpió con H₂O (100 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase normal para dar el intermedio de éster t-butilico. Una alícuota de este material (0,2 g) se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con TFA (1 ml) a ta. Después de agitar durante una noche, la reacción se interrumpió con H₂O (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar una masa sólida de color pardo. Este material se llevó hacia adelante según estaba sin purificación adicional. (IEN) *m/z*: 342,1 (M+H)⁺. 342,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,60-7,55 (dt, 1H), 7,42-7,37 (dt, 1H), 7,28-7,23 (dt, 1H).

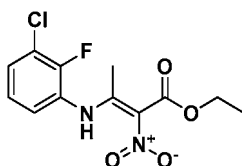
23B. Preparación de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-((3R,7S)-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

Una solución de ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,018 g, 0,073 mmol), (3R,7S)-7-amino-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona (0,020 g, 0,073 mmol), EDC (0,028 g, 0,145 mmol), HOBT (0,022 g, 0,145 mmol) y base de Hunig (0,063 ml, 0,363 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó. Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa y se criodesecó para dar el producto deseado (0,005 g, 13 %) en forma de un sólido de color blanco. *m/z*: 499,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 2H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (td, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 3H), 1,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 1H), 1,51 - 1,23 (m, 5H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A), TR = 8,02 min, pureza = >95 %; Ki de Factor Xla = 8.730 nM, Ki de caliceína plasmática = 13.000 nM.

Ejemplo 24. Preparación de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-N-((3R,7S)-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)-1H-imidazol-4-carboxamida



24A. Preparación de 3-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-nitrobut-2-enoato de etilo

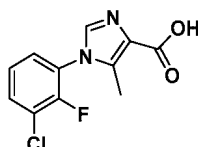


Usando un procedimiento modificado descrito por Gomez-Sanchez. (Referencia: Gomez-Sanchez, A; Hidalgo-García, F.J.; Chiara, J.L; Bellanato, J.; Anales De Quimica, 1985, 81(2), 139). Una solución transparente de color amarillo pálido de nitroacetato de etilo (4,17 ml, 37,6 mmol) y trietilortoacetato (6,93 ml, 37,6 mmol) en tolueno (9,39 ml) se calentó a 110 °C. Se usó una trampa Dean-Stark para destilar azeotrópicamente el etanol. Aproximadamente cada 30 min, el disolvente se retiró del Dean-Stark y se añadió más cantidad de tolueno (6 ml) al matraz de reacción. A lo largo de la reacción, el color se volvió un color amarillo mate transparente. Después de 7,5 h, la reacción se detuvo y se enfrió a ta. El exceso de disolvente y los materiales de partida se retiraron por destilación (5 mmHg a 100 °C) dejando 3-etoxi-2-nitrobut-2-enoato de etilo (5,46 g) en forma de un líquido de color naranja. Una solución de color naranja de 3-cloro-2-fluoroanilina (5,86 g, 40,2 mmol) y 3-etoxi-2-nitrobut-2-enoato de etilo (5,45 g, 26,8 mmol) en etanol (13,41 ml) se agitó a ta. Después de 7 h, la reacción se detuvo y se concentró para dar un aceite de color naranja. El aceite de color naranja se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 N (2 x), NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite de color naranja. La purificación por cromatografía de fase normal dio el intermedio deseado (2,90 g, 36 %) en forma de un aceite viscoso de color naranja-amarillo. La RMN ¹H indicó una mezcla 1:1 de E:Z. EM (IEN) m/z: 325,0 (M+H)⁺.

24B. Preparación de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo

Usando un procedimiento modificado descrito por Gomez-Sanchez. (Referencia: Gomez-Sanchez, A.; Hidalgo, F.J.; Chiara, J.L.; J. Heterocyclic Chem., 1987, 24, 1757). Una suspensión transparente de color amarillo **24A** (2,90 g, 9,58 mmol) en orotofornio de trietilo (96 ml) se desgasificó con argón durante 20 min. A continuación, se añadió platino sobre carbono (0,935 g, 0,479 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se purgó con hidrógeno (globo) durante varios minutos. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno y la reacción se calentó a 75 °C. Después de un total de 4 h, la reacción se enfrió a ta. La reacción se puso al vacío durante varios minutos y después se cargó de nuevo con argón. El proceso se repitió un total de 5 veces. A continuación, se añadió Celite® y la reacción se filtró, lavando con etanol. El filtrado se concentró para dar un acetite de color amarillo pardo, transparente que pesó 3,17 g. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el producto deseado (1,64 g, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 283,0 (M+H)⁺.

24C. Preparación de ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, HCl



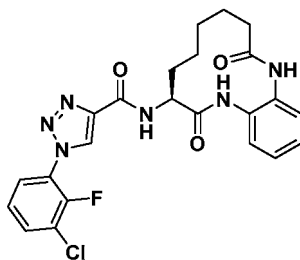
A una solución incolora y transparente **24B** (1,64 g, 5,80 mmol) en metanol (29,0 ml) se añadió NaOH 1,0 M (17,40 ml, 17,40 mmol). La reacción se agitó a ta. Después de 20 h, la reacción se concentró a alto vacío con calentamiento mínimo para dar un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en agua y se añadió HCl 1,0 N hasta que la mezcla estuvo a un pH = 1-2. El sólido se recogió por filtración y se enjuagó con agua, se secó al aire y se secó a alto vacío para dar **24C** (1,44 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 255,0 (M+H)⁺ y 257,0 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 8,3, 6,9, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).

24D. Preparación de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-N-((3R,7S)-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il) 1H-imidazol-4-carboxamida

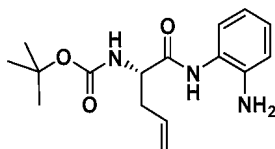
Una solución de ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (0,018 g, 0,073 mmol), (3R,7S)-7-amino-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona (0,020 g, 0,073 mmol), EDC (0,028 g, 0,145 mmol), HOBt (0,022 g, 0,145 mmol) y base de Hunig (0,063 ml, 0,363 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó a TA durante 2 h, 55 °C durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa y se criodesecó para dar el producto deseado. EM (IEN) m/z: 512,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,69 - 7,59 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 5H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 4,59 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,63 - 1,55 (m, 1H), 1,46 (s, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 1H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A), TR = 7,94 min, pureza = >95 %; Ki de Factor Xla = 7.410 nM, Ki de calicreína plasmática = 4.360 nM.

Ejemplo 25. Preparación de (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-

decahidrobenzo[b][1,4]diazaciclododecin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

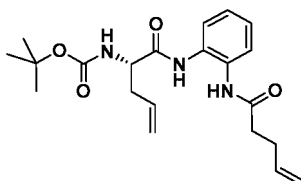


5 25A. Preparación de (1-((2-aminofenil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo



10 Se añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (50 % en EtOAc) (1,064 g, 1,673 mmol) a una solución de (S)-N-Boc-alilglicina (0,300 g, 1,394 mmol), benceno-1,2-diamina (0,181 g, 1,673 mmol) y DIPEA (0,730 ml, 4,18 mmol) en EtOAc (13,94 ml). Después de 14 h, la mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con EtOAc (20 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase normal para dar (1-((2-aminofenil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,364 g, rendimiento del 86 %) en forma de una espuma de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 306,3 (M+H)⁺.

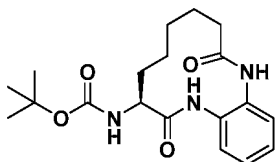
15 25B. Preparación de (1-oxo-1-((2-(pent-4-enamido)fenil)amino)pent-4-en-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo.



20 Se añadió cloruro de 4-pentenoilo (0,198 ml, 1,793 mmol) a una mezcla en agitación de (1-((2-aminofenil)amino)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,365 g, 1,195 mmol) y DIPEA (0,626 ml, 3,59 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la reacción llegara a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se lavó con una solución 1,0 M de HCl, NH₄Cl saturado y salmuera, Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase normal para dar (1-oxo-1-((2-(pent-4-enamido)fenil)amino)pent-4-en-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,383 g, 83 %) en forma de una espuma de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 388 (M+H)⁺.

25C. Preparación de (2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,4]diazaciclododecin-3-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

30



35 Se disolvió (1-oxo-1-((2-(pent-4-enamido)fenil)amino)pent-4-en-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,100 g, 0,258 mmol) en DCE anhidro (12 ml) y se desgasificó con una corriente de Ar. Después de 15 minutos, se añadió Grubbs II (0,088 g, 0,103 mmol) y la mezcla se irradió a 120 °C en un microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOH (10 ml), se trató con PtO₂ (5,86 mg, 0,026 mmol) y se sometió a una atmósfera de H₂ (0,34 MPa (50 psi)) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite®, se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el producto deseado (0,0472 g, 51 %). EM (IEN) *m/z*: 362,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,22 - 7,19 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,22 - 4,15 (m, *J* = 3,8 Hz, 1H), 2,28 - 2,22 (m, *J* = 2,2 Hz, 2H), 1,88 - 1,69 (m, 2H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 12H), 1,33 - 1,24 (m, 1H).

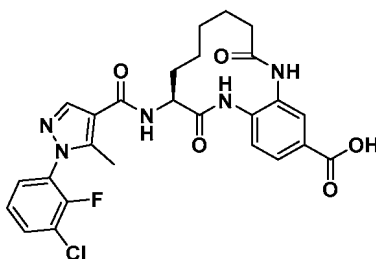
40

25D. Preparación de (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-

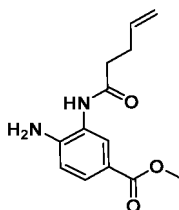
decahidrobenzo[b][1,4]diazaciclododecin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

Se disolvió (2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,4]diazaciclo -dodecin-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo **25C** (0,015 g, 0,042 mmol) en THF (1 ml) y se trató con HCl (4,0 M en dioxano) (1,0 ml, 4,00 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. La sal HCl de amina se disolvió en DMF (1 ml) y se trató con ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (10,03 mg, 0,042 mmol), DIPEA (0,072 ml, 0,415 mmol) y T₃P (50 % en EtOAc) (0,030 ml, 0,050 mmol), respectivamente. Después de 14 h, la mezcla de reacción en bruto se purificó cromatografía de fase inversa y se criodesecó para dar (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,4]diazaciclododecin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (0,004 g, 7,59 µmol, rendimiento del 18,29 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 485,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,88 (dddd, J = 8,1, 6,6, 4,7, 1,5 Hz, 2H), 7,51 (td, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 4,79 (td, J = 6,9, 4,0 Hz, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 2H), 1,99 - 1,85 (m, 3H), 1,72 - 1,63 (m, 1H), 1,54 - 1,39 (m, 4H). HPLC analítica (Método X), TR = 6,086 min, pureza = 92 %; Ki de Factor Xla = 6.000 nM, Ki de calicreína plasmática >13.000 nM.

Ejemplo 26. Preparación de ácido (S)-3-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)-2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,4]diazaciclododecina-12-carboxílico

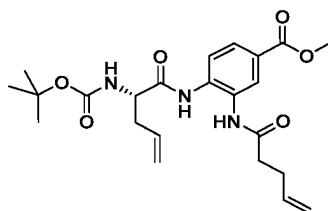


26A. Preparación de 4-amino-3-(pent-4-enamido)benzoato de metilo



Se añadió cloruro de 4-pentenoilo (0,844 ml, 7,64 mmol) a una mezcla en agitación de 3-amino-4-nitrobenzoato de metilo (0,500 g, 2,55 mmol) y DIPEA (1,336 ml, 7,65 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la reacción llegara a temperatura ambiente. Se añadieron THF (20 ml) y DMF (0,5 ml) para ayudar a la disolución. Después de 14 h, la mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con DCM, se lavó con una solución 1,0 M de HCl, NH₄Cl saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase normal. El intermedio de nitro se disolvió en MeOH (25 ml), se trató con Zn (1,666 g, 25,5 mmol), seguido de NH₄Cl (0,273 g, 5,10 mmol) y se calentó a 65 °C durante una noche. La suspensión se filtró en caliente a través de un lecho de Celite® y la torta de filtro se lavó MeOH caliente. El filtrado se concentró y se secó al vacío para dar un sólido de color amarillo. Se llevó hacia adelante según estaba sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 249,0 (M+H)⁺.

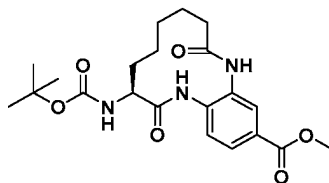
26B. Preparación de 4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enamido)-3-(pent-4-enamido)benzoato de (S)-metilo



Se añadió gota a gota POCl₃ (0,391 g, 2,55 mmol) a una solución de ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enoico (0,549 g, 2,55 mmol) y 4-amino-3-(pent-4-enamido)benzoato de metilo (0,633 g, 2,55 mmol) en piridina (10,20 ml) a -15 °C en una atmósfera protectora de argón. Después de agitar a ta durante 3 h, la reacción se interrumpió 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 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de

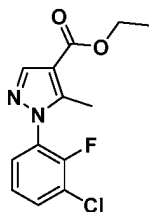
fase normal para dar 4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enamido)-3-(pent-4-enamido)benzoato de (S)-metilo (0,220 g, 0,494 mmol, rendimiento del 19,37 %) en forma de un sólido. EM (IEN) *m/z*: 446,1 (M+H)⁺.

26C. Preparación de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,4]diazaciclododecina-12-carboxilato de (S)-metilo



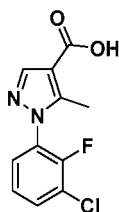
Se añadió 4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pent-4-enamido)-3-(pent-4-enamido)benzoato de (S)-metilo **26B** (0,084 g, 0,189 mmol) a DCE (12,57 ml) y se desgasificó con una corriente de argón durante 30 minutos. Se añadió Grubbs II y la mezcla se irradió a 120 °C durante 25 minutos. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el producto intermedio de RCM deseado en forma de un aceite de color pardo. La olefina se disolvió en EtOH (10 ml), se trató con PtO₂ (0,043 g, 0,189 mmol) y se sometió a una atmósfera de H₂ (0,38 MPa (55 psi)). Después de 14 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, se filtró, se concentró y se llevó hacia adelante según estaba sin purificación adicional. (IEN) *m/z*: 418,2 (M+H)⁺.

26D. Preparación de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.



Una solución de 2-((dimetilamino) metileno)-3-oxobutanoato de etilo (0,517 g, 2,79 mmol), clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (0,500 g, 2,54 mmol) en EtOH (2,54 ml) y TEA (0,707 ml, 5,08 mmol) se agitó a ta. Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal. El producto deseado, 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 28 %), se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 283,1 (M+H)⁺.

26E. Preparación de ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.



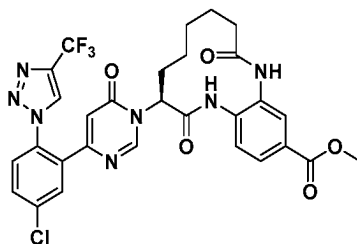
Ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico: A una solución de (50 mg, 0,177 mmol) en MeOH (0,884 ml) se añadió NaOH 1 N (acuoso) (1,061 ml, 1,061 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C en un vial cerrado herméticamente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. Después, el residuo se repartió entre HCl 1 N (acuoso) y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron para dar **27C** en forma de un sólido de color blanquecino (48 mg, 107 %). EM (IEN) *m/z*: 255,0 (M+H)⁺.

26F. Preparación de ácido (S)-3-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)-2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,4]diazaciclododecina-12-carboxílico

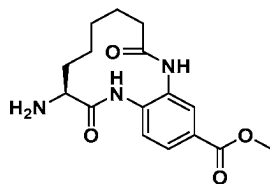
Se añadió HCl (4,0 M en dioxano) (1001 µl, 4,01 mmol) a una solución de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,4]diazaciclododecina-12-carboxilato de (S)-metilo **27A** (24 mg, 0,057 mmol) en MeOH (0,5 ml) a ta. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se puso al vacío. El residuo, ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico **27C** (14,57 mg, 0,057 mmol), EDC (13,16 mg, 0,069 mmol), hidrato de 1-Hidroxibenzotriazol (10,51 mg, 0,069 mmol) y DIPEA (50,0 µl, 0,286 mmol) se añadieron a DMF (1,0 ml). Después de 14 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con más cantidad de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución 1,0 M de HCl, agua y

salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El éster se hidrolizó mediante disolución en THF/MeOH/H₂O (1/1/1 ml) y tratamiento con monohidrato de LiOH (12,00 mg, 0,286 mmol) y calentamiento a 50 °C durante 2 horas. Los extractos orgánicos se retiraron y la capa acuosa restante se acidificó con una solución 1,0 M de HCl. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase inversa y se criodesecaron para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 542,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,36 (m, 3H), 4,80 - 4,70 (m, 1H), 2,53 - 2,39 (m, 4H), 2,08 - 1,94 (m, 3H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 1,71 - 1,57 (m, 3H). HPLC analítica (Método X), TR = 5,88 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 1.738 nM, Ki de calicreína plasmática = 765 nM.

Ejemplo 27. Preparación de (S)-3-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,4]diazaciclododecina-12-carboxilato de metilo



27A. Preparación de (S)-3-amino-2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,4]diazaciclododecina-12-carboxilato de metilo



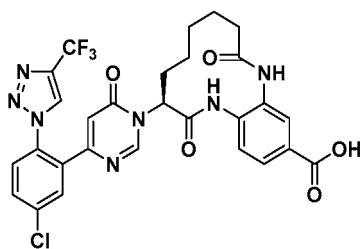
Se añadió TFA (0,364 ml, 4,72 mmol) a una solución de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,4]diazaciclododecina-12-carboxilato de (S)-metilo (0,099 g, 0,236 mmol) en DCM (2 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se neutralizó disolviéndolo en MeOH, pasando a través de un cartucho de NaHCO₃ y el filtrado se concentró a sequedad. El sólido de color castaño resultante se llevó hacia adelante a la siguiente reacción. EM (IEN) *m/z*: 320,1 (M+H)⁺.

27B. Preparación de (S)-3-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,4]diazaciclododecina-12-carboxilato de metilo

A una suspensión de color blanquecino de 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,064 g, 0,188 mmol) y HATU (0,093 g, 0,244 mmol) en ACN (1,879 ml) se añadió gota a gota DBU (0,042 ml, 0,282 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó a ta. Después de 15 min, se añadió una solución de 3-amino-2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,4]diazaciclododecina-12-carboxilato de (S)-metilo (0,060 g, 0,188 mmol) en DMF (1,879 ml).

Después de 14 h, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa y se criodesecó para dar el producto deseado (0,045 g, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 644,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 3H), 7,77 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,41 (dd, *J* = 10,6, 3,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,42 - 2,36 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,73 - 1,68 (m, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 2H), 1,53 - 1,48 (m, 1H), 1,44 - 1,38 (m, 1H). HPLC analítica (Método A), TR = 8,80 min, pureza = 95 %; Ki de Factor Xla = 561 nM, Ki de calicreína plasmática >13.000 nM.

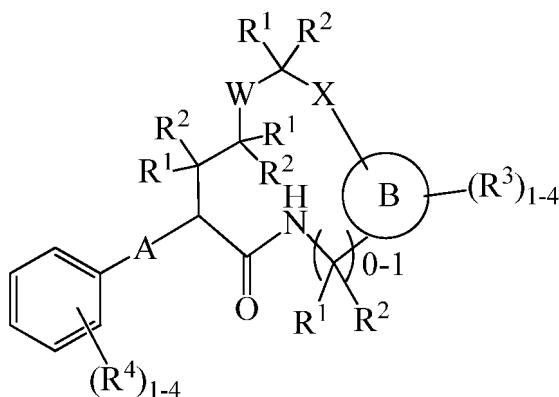
Ejemplo 28. Preparación de ácido (S)-3-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,4]diazaciclododecina-12-carboxílico



- Se añadió monohidrato de LiOH (0,013 g, 0,311 mmol) a una solución en agitación de 3-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenzo[b][1,4]-diazaciclododecina-12-carboxilato de (S)-metilo (0,040 g, 0,062 mmol) en THF (0,466 ml)/H₂O (0,155 ml) y se calentó a 50 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se acidificó usando una solución 1,0 N de HCl, se extrajo con EtOAc y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa y se criodesecó para dar el producto deseado (1,5 mg, 3,3 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 630,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,66 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,44 (s a, 1H), 2,53 - 2,44 (m, 2H), 2,28 - 2,19 (m, 2H), 1,81 (s a, 2H), 1,63 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,25 - 1,14 (m, 4H). HPLC analítica (Método X), TR = 5,81 min, pureza = 90 %; Ki de Factor Xla = 173 nM, Ki de calicreína plasmática = 11.600 nM.

REIVINDICACIONES

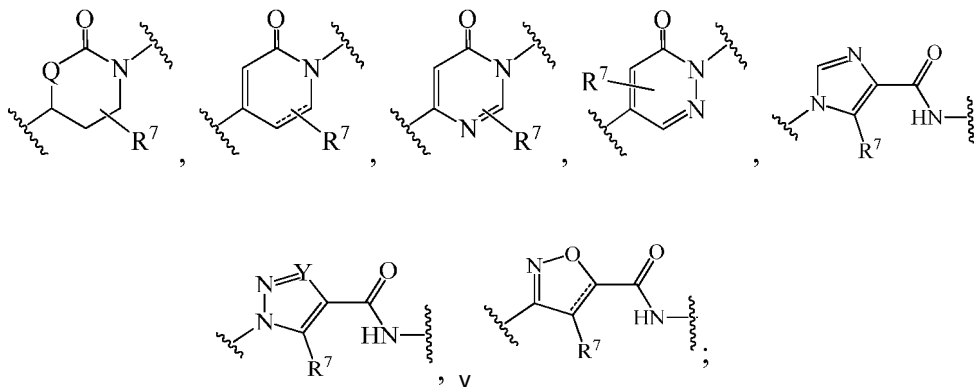
1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

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

A se selecciona independientemente entre



--- es un enlace opcional;

El anillo B se selecciona independientemente entre arilo y heterociclilo de 5 a 10 miembros;

Q se selecciona independientemente entre O, NH y CH₂;

W se selecciona independientemente entre (CR¹R²)₁₋₂, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);

X se selecciona independientemente entre -CR⁸NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-; con la condición de que cuando W es O, NH y N(alquilo C₁₋₄), X no es -NHC(=O)-;

Y se selecciona independientemente entre N y CR⁷;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R^e, OR^b y cicloalquilo C₃₋₅ sustituido con 1-4 R⁶;

R³ se selecciona independientemente entre H, NO₂, =O, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, alqueno C₂₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, alquino C₂₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, CN, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(=O)R^b, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_n-NR^aC(N-CN)NR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(NH)NR^aR^a, -(CH₂)_n-N=CR^bNR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_n-S(=O)_pR^c, -(CH₂)_n-S(=O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aS(=O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aS(=O)_pR^c, -(CR_dR_d)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 1-5 R⁵ y -(CR_dR_d)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R⁵; opcionalmente, dos grupos R³ adyacentes en el carbociclilo y el heterociclilo pueden formar un anillo sustituido con 1-5 R⁵;

R⁴ se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, -(CH₂)_nNR^aR^a, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 R¹⁰, -(CH₂)_nOR^b, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_n-NR^aC(N-CN)NR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(NH)NR^aR^a, -(CH₂)_n-N=CR^bNR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_n-S(=O)_pR^c, -(CH₂)_n-S(=O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aS(=O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aS(=O)_pR^c, -(CH₂)_n-arilo sustituido con 1-5 R¹⁰, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1-5 R¹⁰ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con 1-5 R¹⁰;

R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, -(CH₂)_n-OR^b, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-

heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

R⁶ se selecciona independientemente entre H, OH, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

R⁷ se selecciona independientemente entre H, CN, OR^b, halógeno, NR^aR^a y alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-5 R^e;

R⁸ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^e, CO₂H, -(CH₂)_nCO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nCO₂NH₂, -CONH(alcoxi C₁₋₄), -CO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -CO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄), -CONH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -CONH(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CON(alquilo C₁₋₄)(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONHBn, -CONH(OBn), -(CO)₀₋₁(CH₂)₀₋₃-carbociclilo C₃₋₆ y -(CH₂)₀₋₁-(CO)₀₋₁-(V)₀₋₁-(CH₂)₀₋₂-(heterociclilo de 4 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p); en donde dichos carbociclilo y heterociclilo están sustituidos con 1-2 R⁹; V se selecciona independientemente entre O, NH y N(alquilo C₁₋₄);

R⁹ se selecciona independientemente entre H, halógeno, OH, CHF₂, CF₃, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂ y alquilo C₁₋₄;

R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NO₂, =O, C(=O)NR^aR^a, C(=O)OR^b, Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-NR^aR^a, C(=NOH)NH₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, arilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; 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, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R^e;

R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heterociclilo, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, SR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

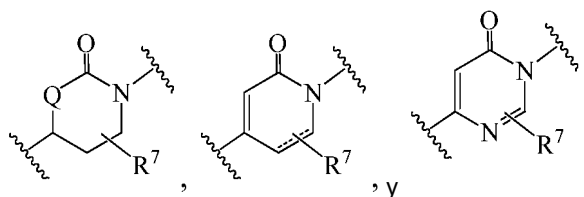
R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R^f y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

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

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

2. El compuesto de la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A se selecciona independientemente entre



El anillo B se selecciona independientemente entre arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;

Q se selecciona independientemente entre O, NH y CH₂;

W se selecciona independientemente entre (CR¹R²)₁₋₂, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);

X se selecciona independientemente entre -CH₂NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄, OR^b y cicloalquilo C₃₋₅;

R³ se selecciona independientemente entre H, NO₂, =O, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, alqueno C₂₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, alquino C₂₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, CN, -OR^b, -NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -NR^aC(=O)OR^b, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(N-CN)NHR^a, -NR^aC(NH)NHR^a, -N=CR^bNR^aR^a, -NR^aC(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aR^a, -NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b, -S(=O)_pR^c, -S(=O)_pNR^aR^a, -NR^aS(=O)_pNR^aR^a, -NR^aS(=O)_pR^c, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 1-5 R⁵ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R⁵; opcionalmente, dos grupos R³ adyacentes en el carbociclilo y heterociclilo pueden formar un anillo sustituido con 1-5 R⁵;

R⁴ se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-5 R¹⁰, -OR^b, -(CH₂)_n-arilo sustituido con 1-5 R¹⁰, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1-5 R¹⁰ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4-6 miembros

sustituido con 1-5 R¹⁰;

R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, -(CH₂)_n-OR^b, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e, y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

R⁷ se selecciona independientemente entre H, OR^b, halógeno, NR^aR^a y alquilo C₁₋₃;

R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NO₂, =O, C(=O)NR^aR^a, C(=O)OR^b, Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-NR^aR^a, C(=NOH)NH₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, arilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; 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, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

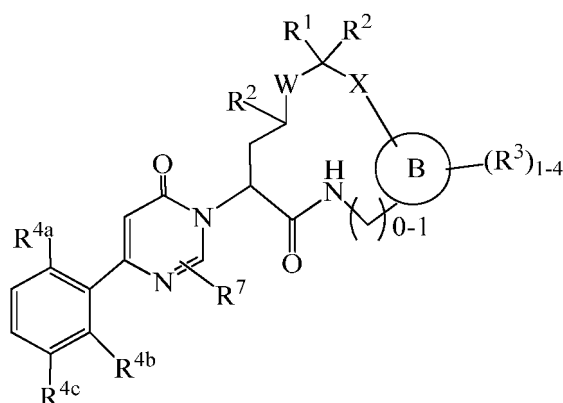
R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heterociclilo, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, SR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R^f y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

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

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

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



(II)

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

El anillo B se selecciona independientemente entre arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;

W se selecciona independientemente entre (CHR^{1a})₁₋₂, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);

X se selecciona independientemente entre -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;

R¹ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

R^{1a} se selecciona independientemente entre H, F, CH₃ y OH;

R² se selecciona independientemente entre H y OH;

R³ se selecciona independientemente entre H, =O, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, CN, -OR^b, -NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -NR^aC(=O)OR^b, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aR^a, -S(=O)_pR^c, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 1-5 R⁵ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R⁵; opcionalmente, dos grupos R³ adyacentes en el carbociclilo y heterociclilo pueden formar un anillo sustituido con 1-5 R⁵;

R^{4a} se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, C(=O)CH₃, CHF₂, CF₃, CCH₃F₂, OCHF₂, arilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo de 4-6 miembros, en donde dichos arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R^{4b} se selecciona independientemente entre H y halógeno;

R^{4c} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo y OCH₃;

R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, -(CH₂)_n-OR^b, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

R⁷ se selecciona independientemente entre H, OR^b, halógeno, NR^aR^a y alquilo C₁₋₃;

R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NO₂, =O, C(=O)NR^aR^a, C(=O)OR^b, Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-NR^aR^a, C(=NOH)NH₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, arilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; 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, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heterociclilo, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, SR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

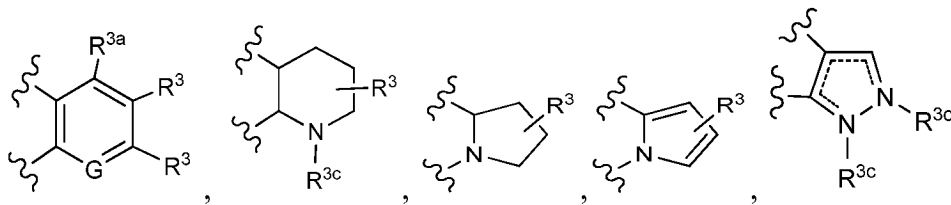
R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R^f y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

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

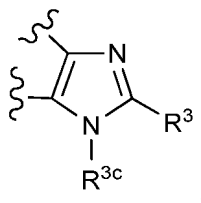
p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

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

el anillo B se selecciona independientemente entre



y



G se selecciona independientemente entre N y CR^{3b};

R³ se selecciona independientemente entre H, =O, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, CN, -OR^b, -NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -NR^aC(=O)OR^b, -NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aR^a, -S(=O)_pR^c, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 1-5 R⁵ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R⁵;

R^{3a} se selecciona independientemente entre H y halógeno;

R^{3b} se selecciona independientemente entre H, halógeno, metilo y CN;

R^{3c} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-4 R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)R^b, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b; con la condición de que cuando un R^{3c} está presente, el otro está ausente;

R^{4a} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, C(=O)CH₃, CHF₂, CF₃, CCH₃F₂, OCHF₂, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclo de 4-6 miembros, en donde dichos fenilo, cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R^{4b} se selecciona independientemente entre H y F;

R^{4c} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo y OCH₃;

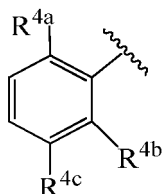
R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, -OR^b, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -C(=O)OR^b, carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y -O-

heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e; y

R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NO₂, =O, C(=O)NR^aR^a, C(=O)OR^b, Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-NR^aR^a, C(=NOH)NH₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, arilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e.

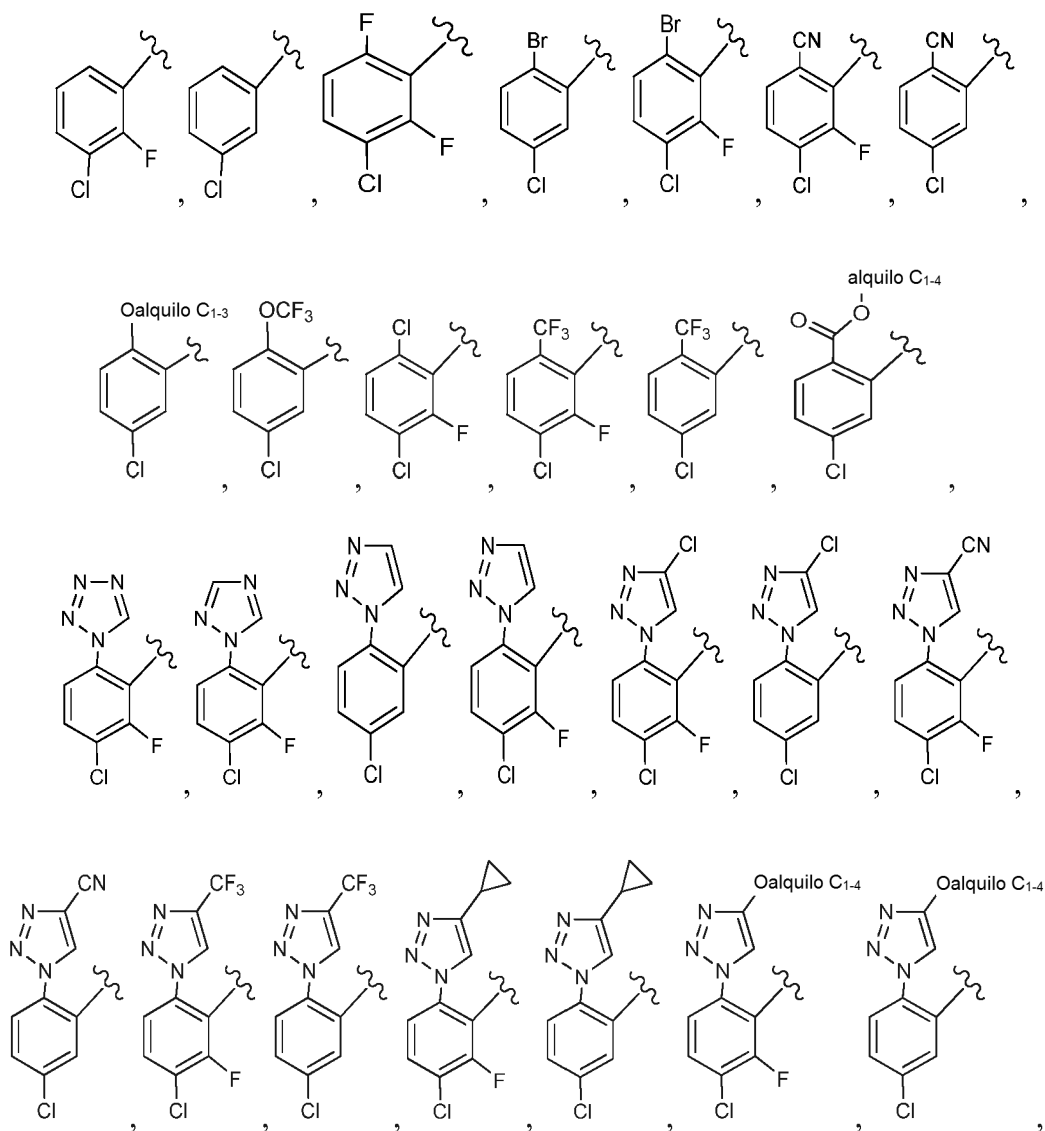
5

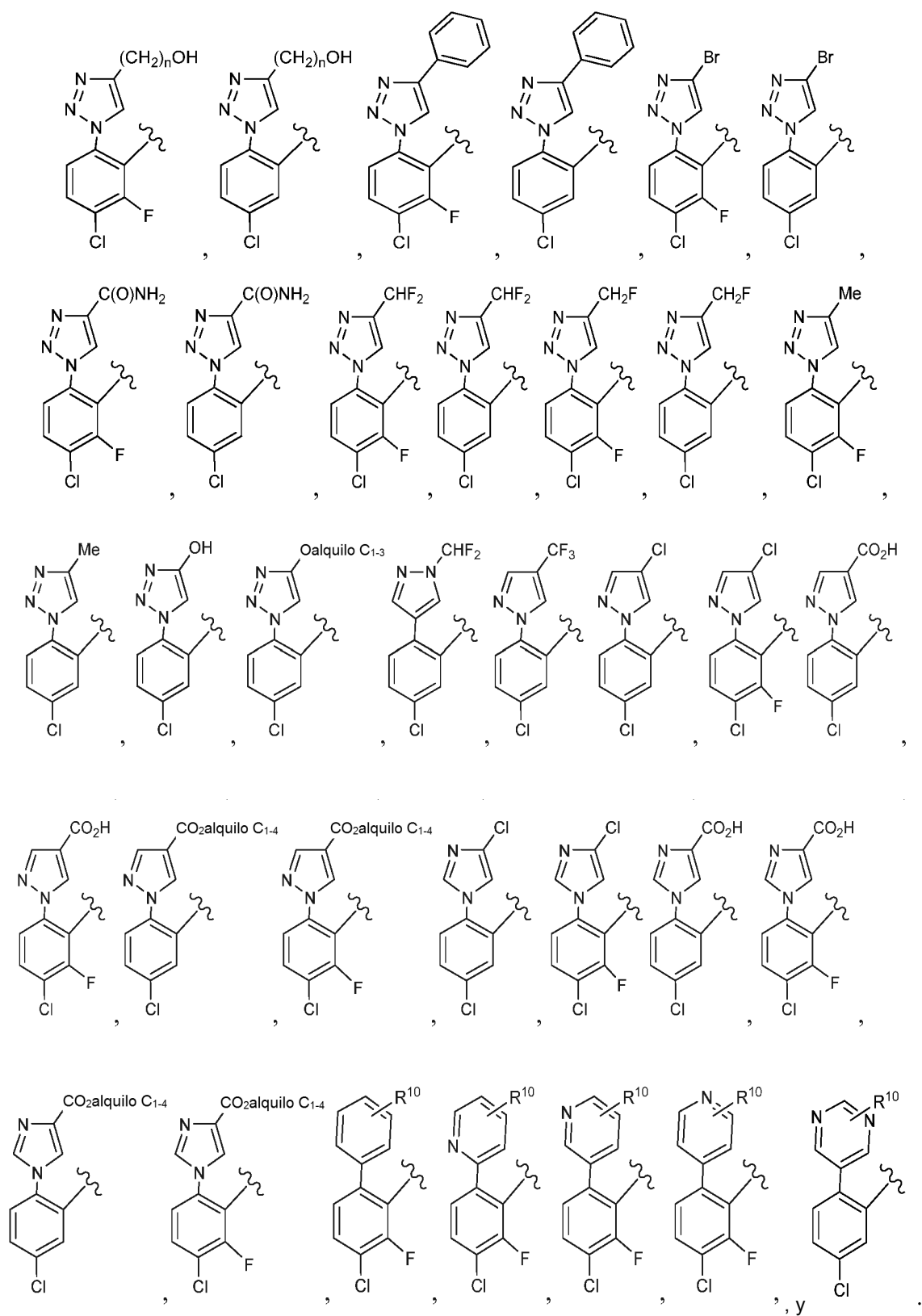
5. El compuesto de la reivindicación 4 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



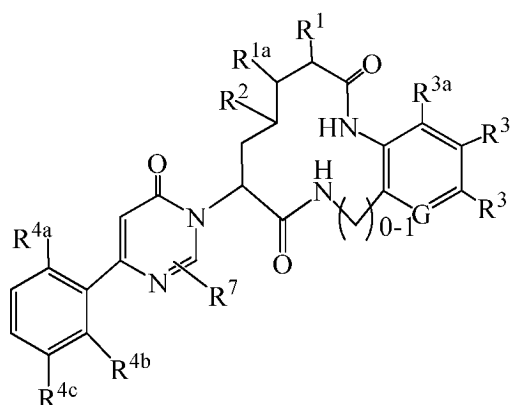
10

se selecciona independientemente entre





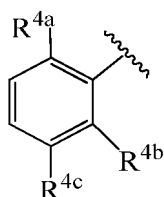
6. El compuesto de la reivindicación 5, que tiene la Fórmula (III):



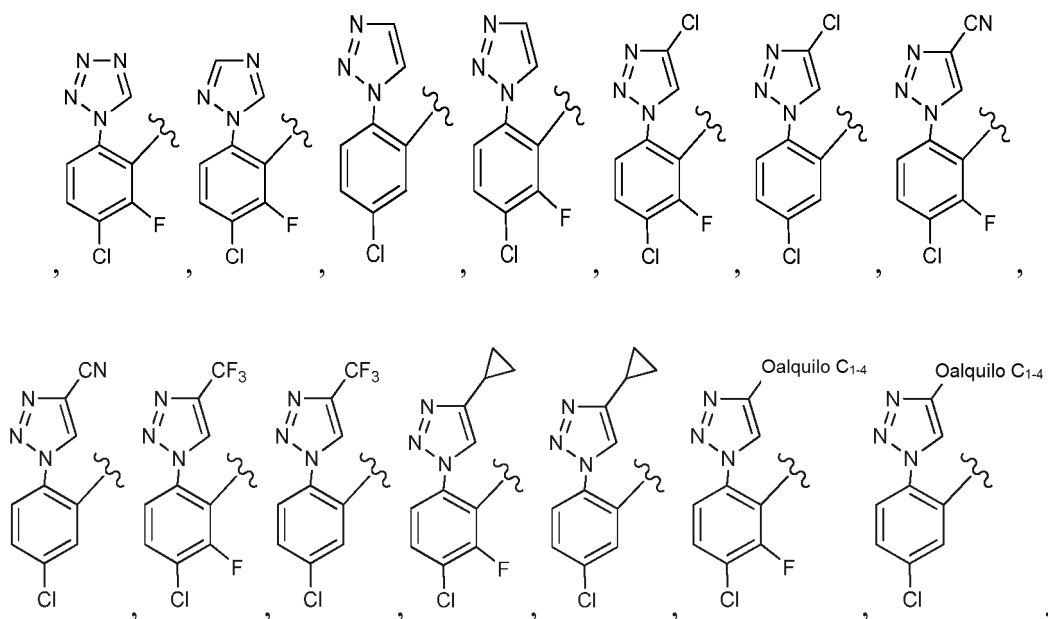
(III)

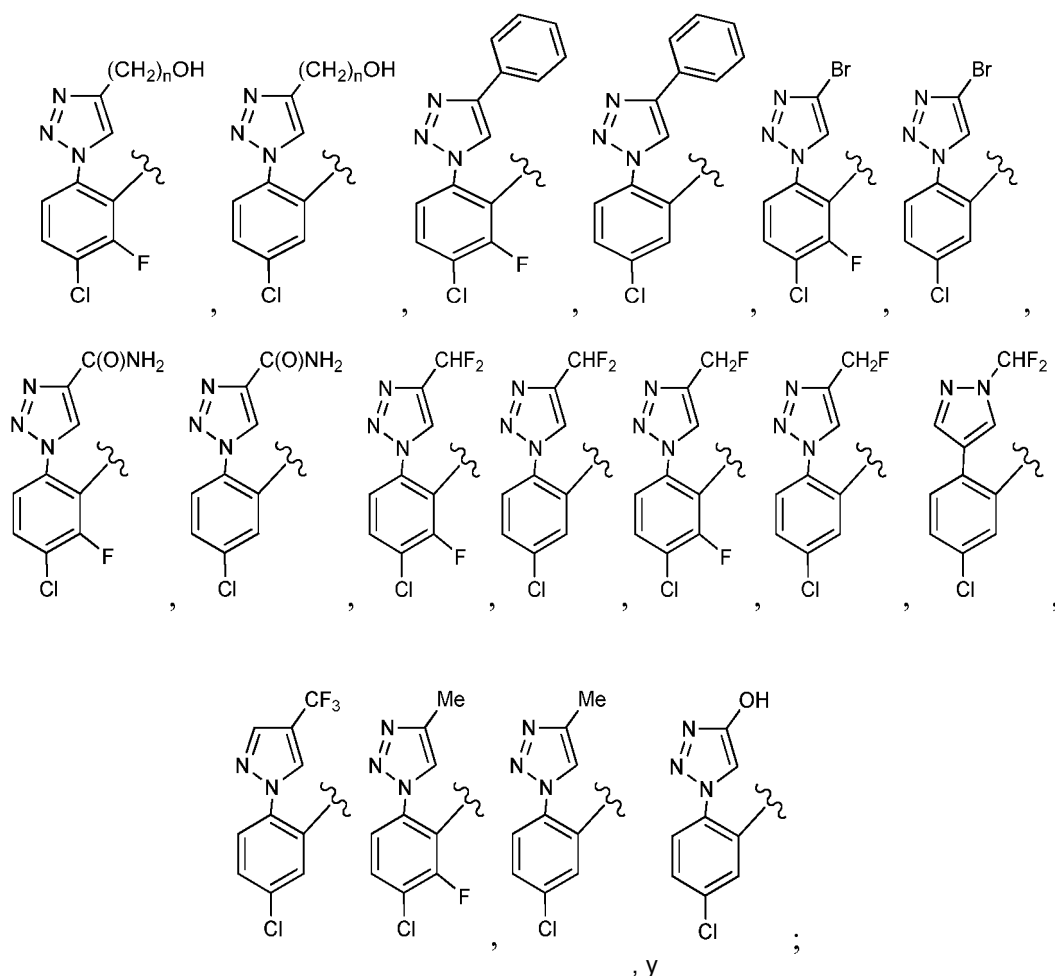
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 G se selecciona independientemente entre N y CR^{3b};
R¹ se selecciona independientemente entre H y CH₃;
R^{1a} se selecciona independientemente entre H, F, CH₃ y OH;
R² se selecciona independientemente entre H y OH;
R^{3a} se selecciona independientemente entre H y halógeno;
10 R^{3b} se selecciona independientemente entre H, halógeno, metilo y CN;
R³ se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, CN, -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^aR^a, -S(=O)_pR^c, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 1-5 R⁵ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R⁵;



se selecciona independientemente entre





5

, y

R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, -OR^b, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -C(=O)OR^b, carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

10 R⁷ se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno, NR^aR^a y alquilo C₁₋₃;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; 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;

15 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

20 R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^f, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heterociclilo, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, SR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

25 R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R^f y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

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

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

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

G es CR^{3b};

R¹ se selecciona independientemente entre H y CH₃;

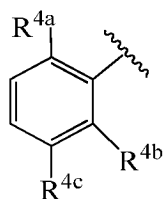
R^{1a} se selecciona independientemente entre H, F, CH₃ y OH;

35 R² se selecciona independientemente entre H y OH;

R^{3a} es H;

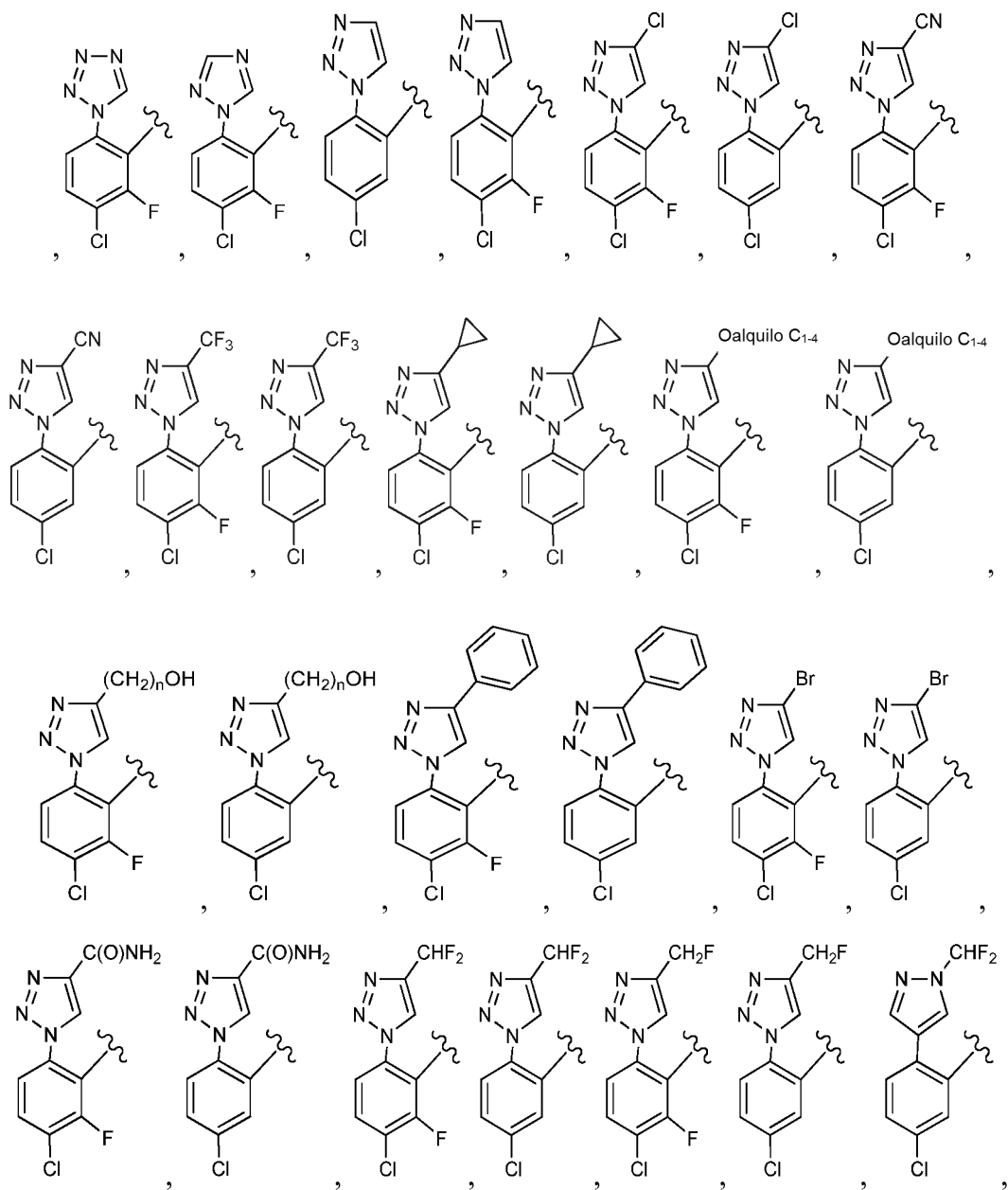
R^{3b} se selecciona independientemente entre H, halógeno, metilo y CN;

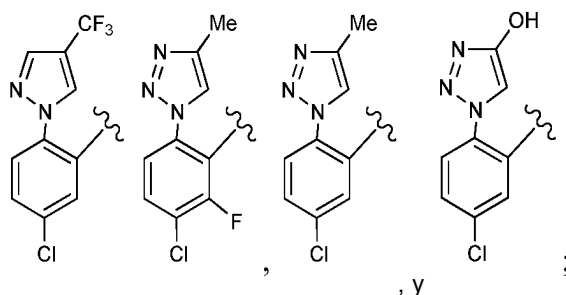
R³ se selecciona independientemente entre H, =O, F, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CH₃, CN, -(CH₂)₀₋₂-OH, Oalquilo C₁₋₄, C(=O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₀₋₁-C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -S(=O)₂alquilo C₁₋₄ y -NHC(=O)Oalquilo C₁₋₄;



5

se selecciona independientemente entre





R^7 se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno y alquilo C_{1-3} ;

R^a , 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 ; 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, 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 ;

R^c , en cada caso, se selecciona independientemente entre 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 , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, 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, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, SR^f y $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

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, o R^f y R^f , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

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

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

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

G es CR^{3b} ;

R^1 se selecciona independientemente entre H y CH_3 ;

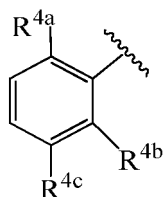
R^{1a} es H;

R^2 es H;

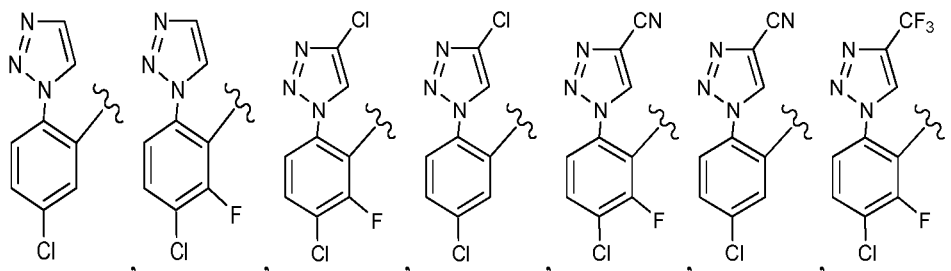
R^{3a} es H;

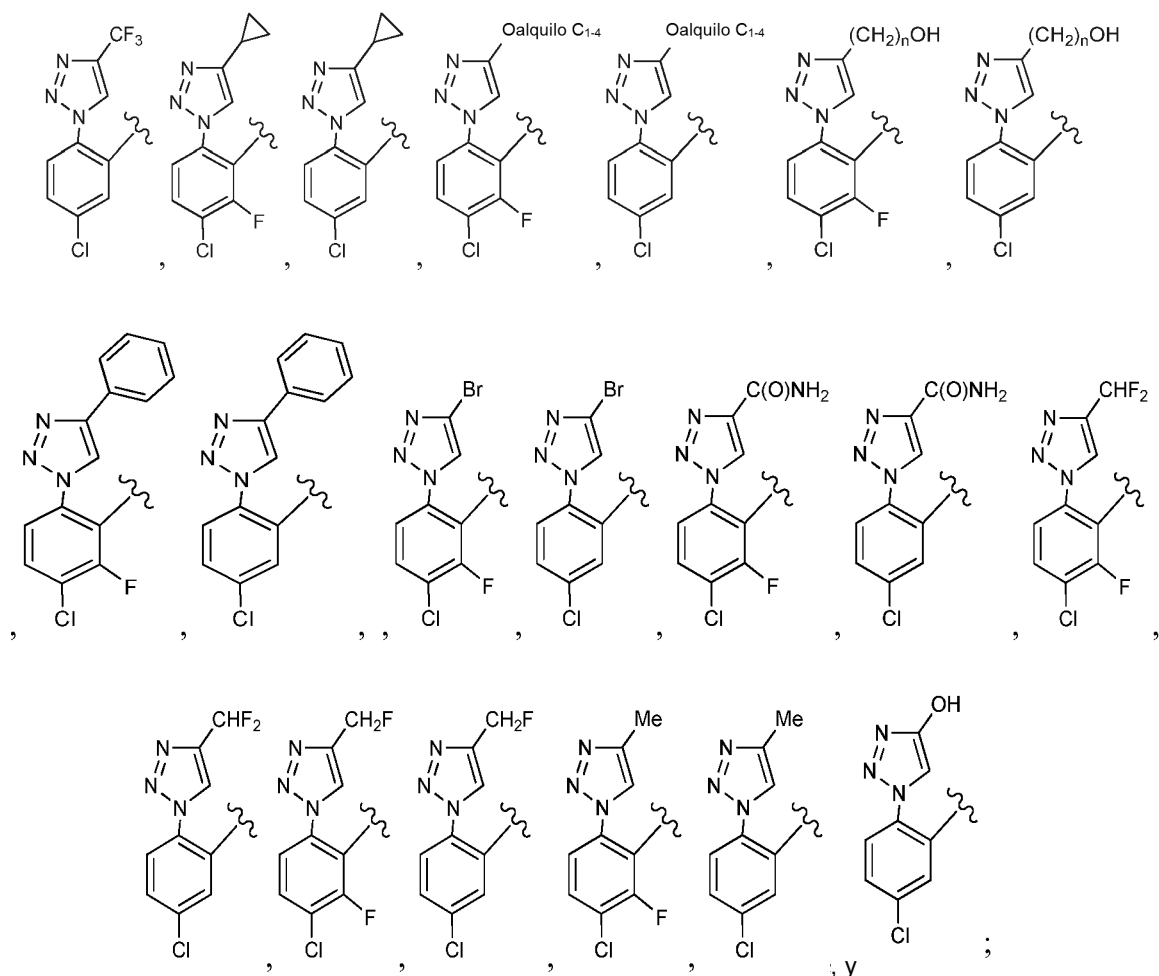
R^{3b} es H;

R^3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-4 R^5 , $C(=O)R^b$, $C(=O)OR^b$, $S(=O)_2R^c$ y $-NHC(=O)OR^b$;



se selecciona independientemente entre





5

R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, -OR^b, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -C(=O)OR^b, carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

10 R⁷ es H;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e;

R^c, en cada caso, es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e;

R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5

15 R^f, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heterociclilo, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, SR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

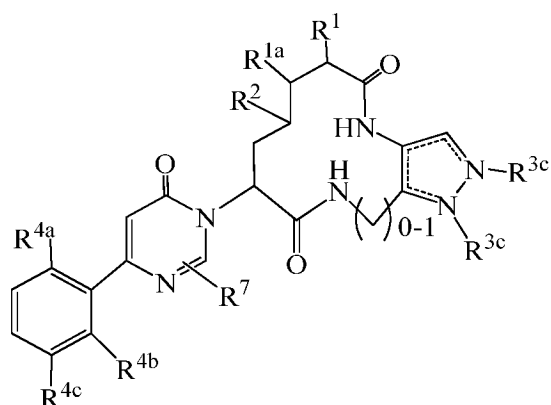
R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

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

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

20

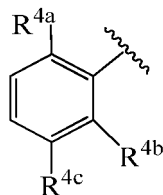
9. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la Fórmula (IV):



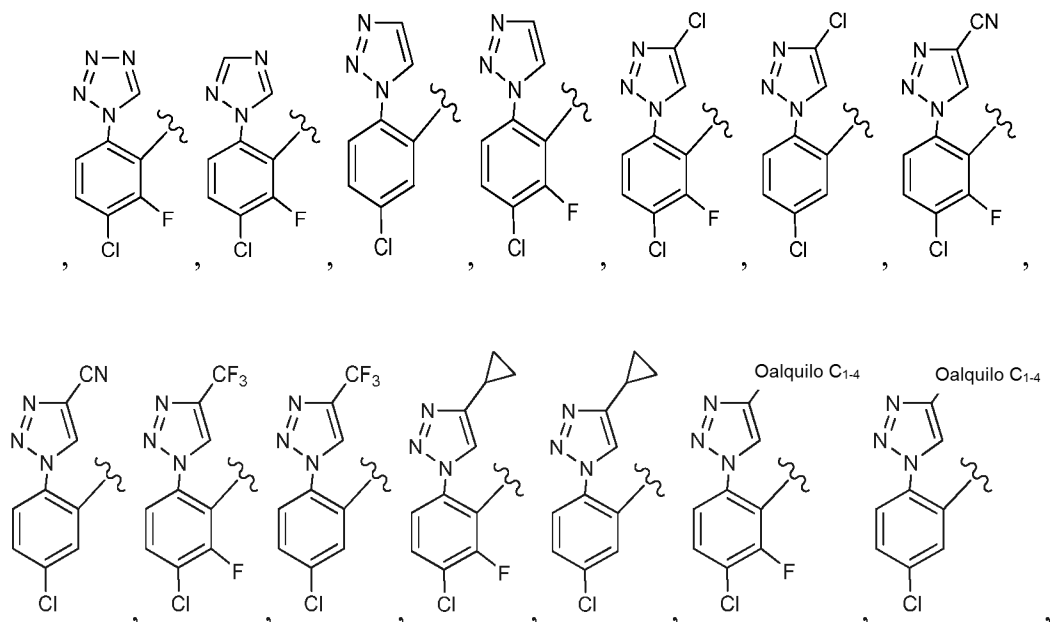
(IV)

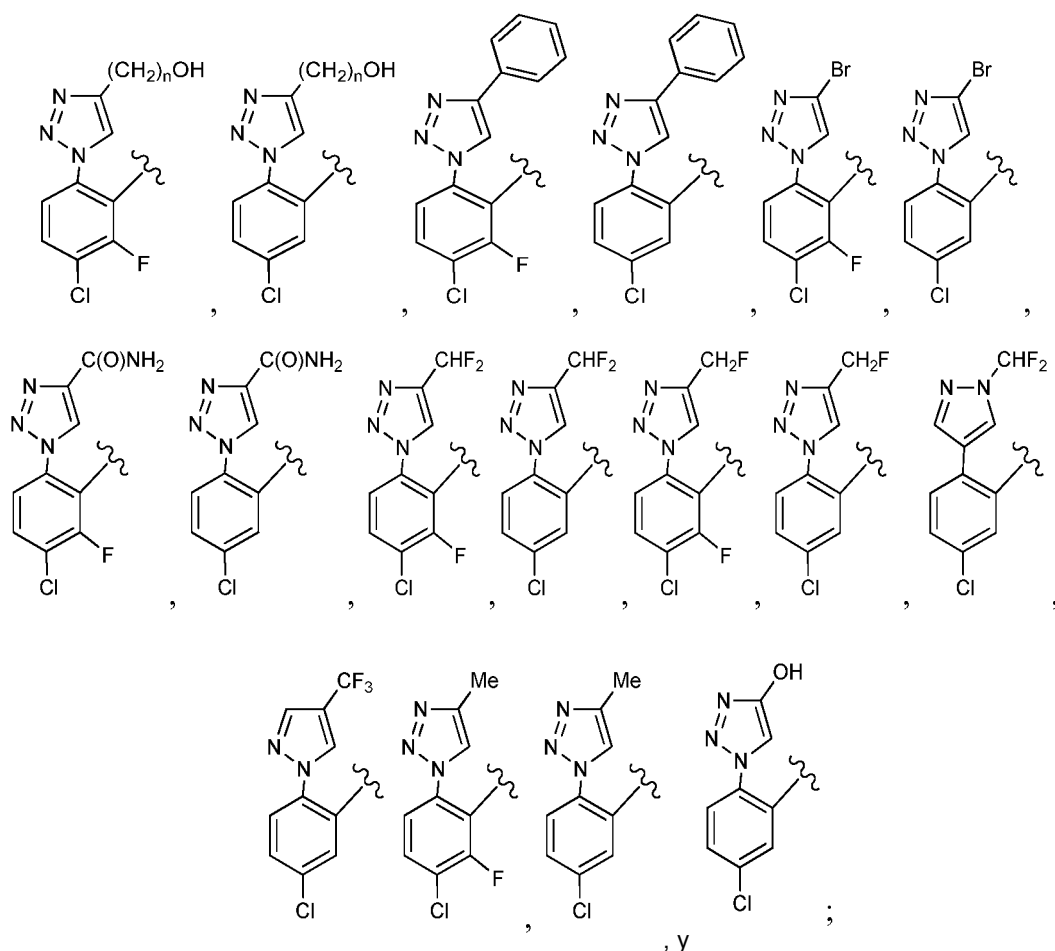
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 R^1 se selecciona independientemente entre H y CH_3 ;
 R^{1a} se selecciona independientemente entre H, F, CH_3 y OH;
 R^2 se selecciona independientemente entre H y OH;
 R^{3c} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 1-4 R^5 ; con la condición de que
 10 cuando un R^{3c} está presente, el otro está ausente;



se selecciona independientemente entre





R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, -OR^b, -NH₂, -CN, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₆, -C(=O)OR^b, carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y -O-

10 R⁷ se selecciona independientemente entre H, OR^b, halógeno, NR^aR^a y alquilo C₁₋₃;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; 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;

15 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

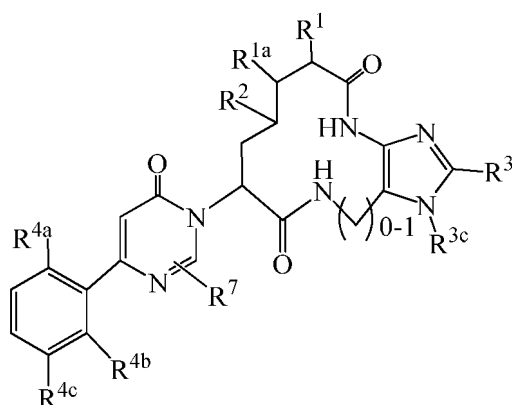
R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

20 R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heterociclilo, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, SR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

25 R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R^f y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; y

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

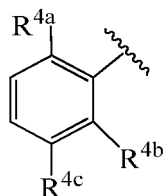
10. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la Fórmula (V):



(V)

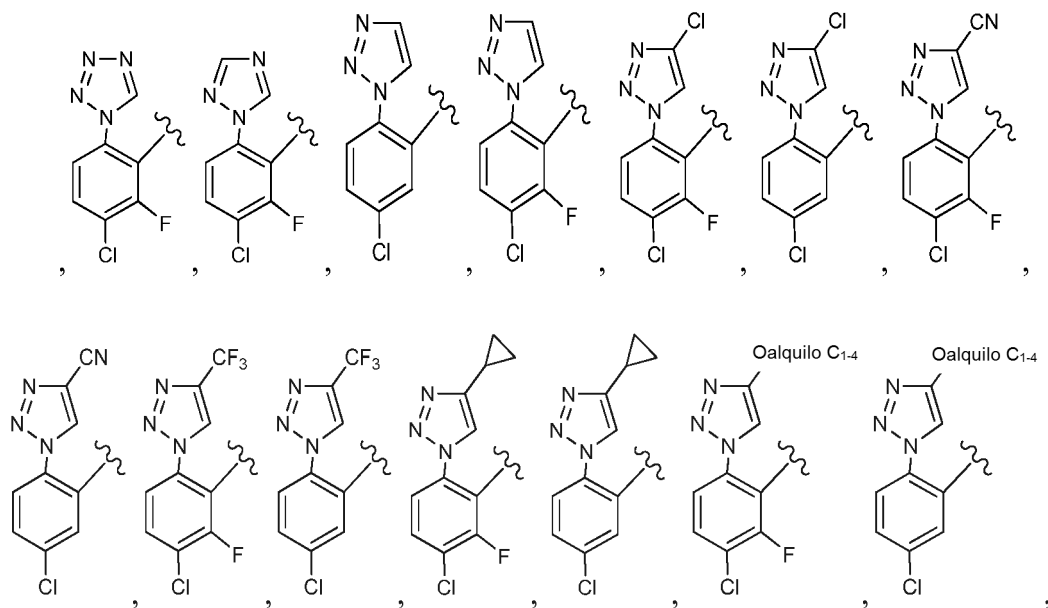
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

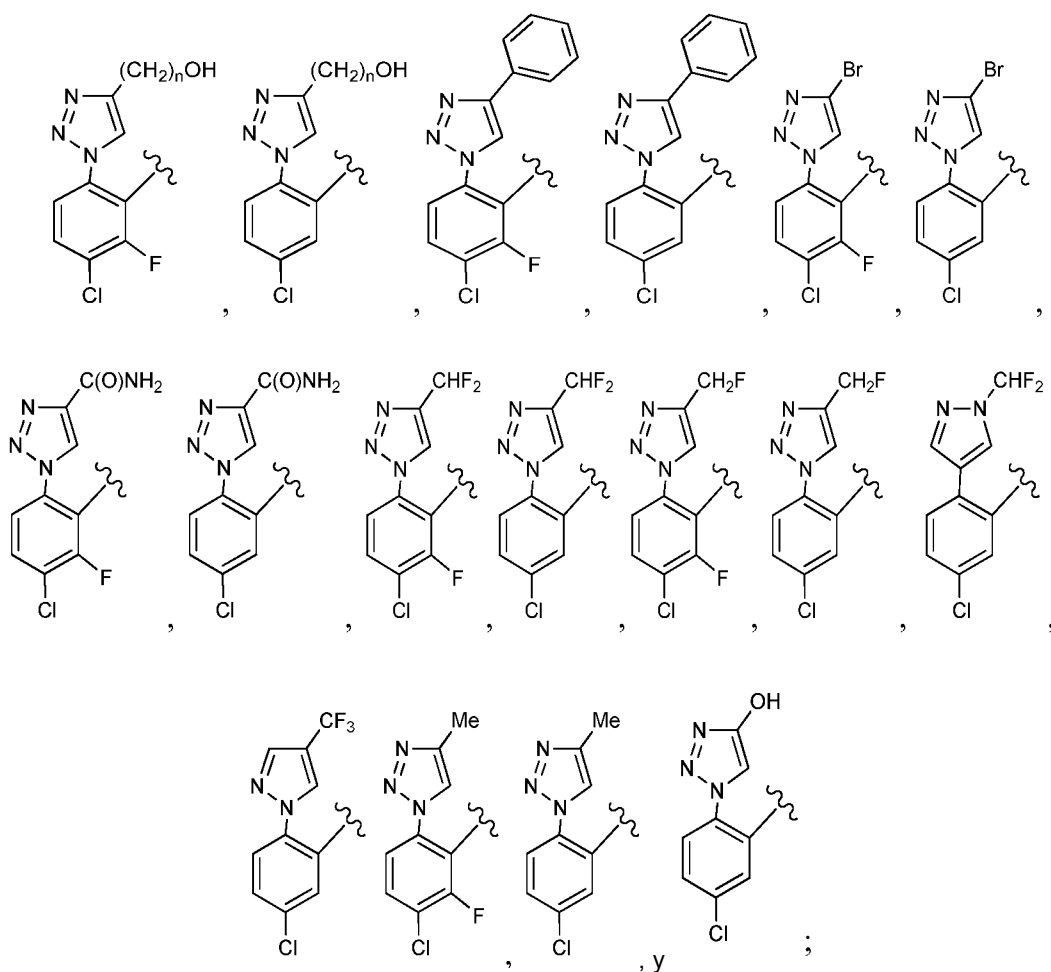
- 5 R^1 se selecciona independientemente entre H y CH_3 ;
 R^{1a} se selecciona independientemente entre H, F, CH_3 y OH;
 R^2 se selecciona independientemente entre H y OH;
 R^{3c} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-4 R^5 , $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-$
 $C(=O)OR^b$; con la condición de que cuando un R^{3c} está presente, el otro está ausente;
10 R^3 se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5 , CN, $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n-$
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 ;



15

se selecciona independientemente entre





5

R^5 , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, $-OR^b$, $-NH_2$, $-CN$, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-C(=O)OR^b$, carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y $-O$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e ;

10 R^7 se selecciona independientemente entre H, OR^b , halógeno, NR^aR^a y alquilo C_{1-3} ;

R^a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinilo 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 ; 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 ;

15 R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinilo 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 ;

R^c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

20 R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^f , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo, CO_2H , $-(CH_2)_nOR^f$, SR^f y $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

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, o R^f y R^f , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; y

25

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

11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 30 (3R,7S)-7-(4-(5-Cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]-diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona;
- (3R,7S)-7-(4-(3-Cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]-diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona;
- 35 (3R,7S)-7-(4-(5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenzo[b][1,5]-diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona;
- (3R,7S)-7-(4-(3-Cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-metil-

- 4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona;
 (3R,7S)-7-(4-(5-Cloro-2-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona;
 (3R,7S)-7-(4-(5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona;
 (3R,7S)-7-(4-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona;
 (3R,7S)-7-(4-(5-Cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona;
 (3R,7S)-7-(4-(5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona;
 (3R,7S)-7-(4-(5-Cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-12-fluoro-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona;
 (3R,7S)-7-(4-(5-Cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-12-fluoro-3-metil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona;
 (3R,7S)-7-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxo-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3,10-dimetil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona;
 (3R,7S)-7-(4-(5-Cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-3,10-dimetil-4,5,6,7,9,10-hexahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecina-2,8(1H,3H)-diona;
 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-((3R,7S)-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-N-((3R,7S)-3-metil-2,8-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenczo[b][1,5]diazaciclododecin-7-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;
 (S)-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-(2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenczo[b][1,4]diazaciclododecin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 ácido (S)-3-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)-2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenczo[b][1,4]diazaciclododecina-12-carboxílico;
 (S)-3-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenczo[b][1,4]diazaciclododecina-12-carboxilato de metilo; y
 ácido (S)-3-(4-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-2,9-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-decahidrobenczo[b][1,4]diazaciclododecina-12-carboxílico.
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.
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 el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre VTE, trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.
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 como medicamento.
15. 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 de un trastorno tromboembólico.