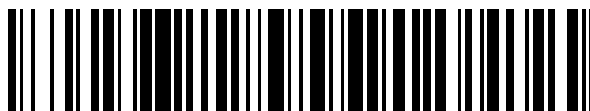


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 841**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/529 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2015 PCT/US2015/013652**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2015 WO15116885**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2015 E 15705428 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3099686**

54 Título: **Macrociclos con grupos aromáticos P2' como inhibidores del factor XIa**

30 Prioridad:

31.01.2014 US 201461933942 P
01.10.2014 US 201462058293 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.10.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CORTE, JAMES R.;
DE LUCCA, INDAWATI;
FANG, TIANAN;
YANG, WU;
WANG, YUFENG;
DILGER, ANDREW K.;
PABBISSETTY, KUMAR BALASHANMUGA;
EWING, WILLIAM R.;
ZHU, YEHEG;
WEXLER, RUTH R.;
PINTO, DONALD J. P.;
ORWAT, MICHAEL J. y
SMITH II, LEON M.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 784 841 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 con grupos aromáticos P2' 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 XIa o inhibidores duales del factor XIa y de la calicreína plasmática, a composiciones que los contienen y a su uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos tromboembólicos, o para el tratamiento de la permeabilidad vascular retiniana asociada a retinopatía diabética y 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 se dispone de anticoagulantes tales como warfarina (COUMADIN®), heparina, heparinas de bajo peso molecular (LMWH, por las siglas del inglés *low molecular weight heparins*) y pentasacáridos sintéticos y agentes antiplaquetarios, tales como aspirina y clopidogrel (PLAVIX®). El anticoagulante oral, la 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 el tratamiento de una gran variedad de trastornos tromboembólicos.

Una estrategia es inhibir la generación de trombina usando como diana la inhibición del factor de coagulación XIa (FXIa). El factor XIa es una serina proteasa plasmática implicada en la regulación de la coagulación sanguínea, que se inicia *in vivo* por la unión del factor tisular (TF) al factor VII (FVII) para generar el factor VIIa (FVIIa). El complejo TF:FVIIa resultante activa al factor IX (FIX) y al factor X (FX), lo que da lugar a la producción de factor Xa (FXa). El FXa generado cataliza la transformación de la protrombina en pequeñas cantidades de trombina antes de que el inhibidor de la ruta del factor tisular (TFPI, siglas del inglés *tissue factor pathway inhibitor*) inactive esta ruta. Después, adicionalmente, el proceso de coagulación se propaga 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)). La descarga de trombina resultante, convierte el fibrinógeno en fibrina que polimeriza formando el armazón estructural de un coágulo sanguíneo, y activa a las plaquetas, que son un componente celular clave de la coagulación (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003)). Por lo tanto, el factor XIa desempeña un papel clave en la propagación de este bucle de amplificación y por tanto, es una diana atractiva para la terapia antitrombótica.

Una forma alternativa de iniciar la coagulación es operatoria, cuando la sangre se expone a superficies artificiales. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción del factor XII a la superficie 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 diversas proteínas diana, incluyendo la precalicreína plasmática y el factor XI.

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

El sistema de calicreína plasmática-cinina es anómalamente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente, se ha publicado que la calicreína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares retinianas 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 calicreína plasmática, ASP-440, mejoró las anomalías tanto de permeabilidad vascular retiniana como de flujo sanguíneo retiniano en ratas diabéticas. Por lo tanto, un inhibidor de calicreína plasmática debería ser útil como tratamiento para reducir la permeabilidad vascular retiniana asociada a retinopatía diabética y edema macular diabético. Otras complicaciones de la diabetes, tales como hemorragia cerebral, nefropatía, miocardiopatía y neuropatía, todas ellas con asociaciones a la calicreína plasmática, también pueden considerarse como dianas para

un inhibidor de la calicreína plasmática.

Hasta ahora, no se ha aprobado ningún inhibidor sintético de molécula pequeña de la calicreína plasmática para su uso en medicina. Los inhibidores de molécula grande de la calicreína plasmática presentan riesgos de reacciones anafilácticas, como se ha comunicado en el caso de Ecallantide. Por tanto, sigue habiendo la necesidad de compuestos que inhiban la calicreína plasmática, que no induzcan anafilaxia y que sean disponibles por vía oral. Además, en la técnica conocida, las moléculas presentan una funcionalidad de guanidina o amidina sumamente 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, análogos de los mismos, 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 retiniana asociada a retinopatía diabética y a 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.

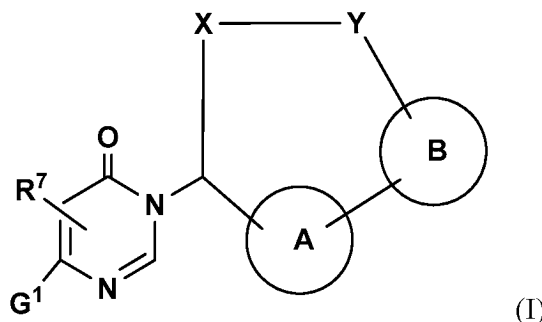
Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, preferentemente de uno a dos agentes distintos.

Estas y otras características de la invención se explicarán con detalle a medida que continúa la divulgación.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente divulgación desvela, entre otras cosas, compuestos de Fórmula (I):



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

el anillo A se selecciona independientemente entre arilo de 6 miembros y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dichos arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con, cuando la valencia lo permita, uno o más R^4 ;

el anillo B es arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con, cuando la valencia lo permita, uno o más R^3 ;

G^1 se selecciona independientemente entre carbociclilo C_{3-10} y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con, cuando la valencia lo permita, uno o más R^6 ;

X se selecciona independientemente entre alquileo C₄₋₈ y alquilenilo C₄₋₈, en donde dichos alquileo y alquilenilo están sustituidos con R¹ y R²; como alternativa uno o más de los átomos de carbono de dichos alquileo y alquilenilo pueden reemplazarse por O, C=O, S(=O)_p, S(=O)_pNH y NR¹⁵;

Y se selecciona independientemente entre -CR¹³NH-

5 -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -S(=O)_pNH-, -NHS(=O)_p- y alquileo C₁₋₂;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R⁶), hidroxilo y alcoxi (opcionalmente sustituido con R⁶) y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con R⁶; opcionalmente, cuando R¹ y R² se unen al mismo átomo de carbono, juntos forman un grupo oxo o cicloalquilo C₃₋₆; opcionalmente, cuando R¹ y R² están unidos a átomos de carbono adyacentes entre sí, juntos forman un

10 enlace o un carbociclilo; opcionalmente, R¹ y R¹⁵ o R² y R¹⁵ tomados juntos forman un anillo;

R³ se selecciona independientemente entre H, NO₂, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alqueno C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alquino C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), CN, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(=O)OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(=O)R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(N-CN)NHR⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(NH)NHR⁵, -(CH₂)_n-N=CR⁹NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(=O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(=S)NR⁹C(=O)R⁵, -(CH₂)_n-S(=O)_pR⁵, -(CH₂)_n-S(=O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹S(=O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹S(=O)_pR⁵, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶; opcionalmente, dos grupos R³ adyacentes en el carbociclilo y heterociclilo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R⁶;

20 R⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, NH₂, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -CH₂OH, -C(=O)OH, -CH₂C(=O)OH, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -S(=O)₂alquilo C₁₋₄, -S(=O)₂NH₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

25 R⁵ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶; como alternativa, R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R⁶;

30 R⁶ se selecciona independientemente entre H, -(CH₂)_n-OH, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)NH₂, -(CH₂)_n-C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R⁷ se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, alcoxi, halógeno, amino, haloalquilo C₁₋₃ y alquilo C₁₋₃;

35 R⁸ se selecciona independientemente entre H, halógeno, -(CH₂)_nCN, alquilo C₁₋₆, amino, aminoalquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilarcarbonilo, carboxilo, éster de carboxilo, amida, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, arilamino, heteroarilamino, arilalquilcarbonilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfonamida, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde dichos arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰; como alternativa, dos grupos R⁸ adyacentes tomados juntos forman un anillo heterocíclico

40 opcionalmente sustituido con R¹⁰;

R⁹ es H o alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), halógeno, -(CH₂)_nCN, NO₂, =O, C(=O)NR¹²R¹², -(CH₂)_n-C(=O)OR¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹², -(CH₂)_n-NR¹²R¹², -S(=O)_palquilo C₁₋₆, NR¹²S(=O)_palquilo C₁₋₆, S(=O)_pNR¹²R¹² y C(=NOH)NH₂;

45 R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclilo;

50 R¹², en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclilo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R¹³ se selecciona, independientemente en cada caso, entre H, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, C(=O)OH, C(=O)O(alquilo C₁₋₄), C(=O)O(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), C(=O)O(haloalquilo C₁₋₄), CH₂C(=O)OH, CH₂C(=O)O(alquilo C₁₋₄), C(=O)NH₂, C(=O)NH(alquilo C₁₋₄), C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂ y -C(=O)NH(alcoxi C₁₋₄);

55 R¹⁵ es H o alquilo C₁₋₆;

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.

60 En otro aspecto, la presente divulgación desvela compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente entre un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dichos arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con, cuando la valencia lo permita, uno o más R⁴;

65 el anillo B es un arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con, cuando la valencia lo permita, uno o más R³;

G¹ se selecciona independientemente entre un carbociclo C₃₋₁₀ y un heterociclo de 5 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con, cuando la valencia lo permita, uno o más R⁸;

X se selecciona independientemente entre alquileo C₄₋₈ y alquenileno C₄₋₈, en donde dichos alquileo y alquenileno están sustituidos con R¹ y R²; como alternativa uno o más de los átomos de carbono de dichos alquileo y alquenileno pueden reemplazarse por O, C=O, S(=O)_p, S(=O)_pNH, NH y N(alquilo C₁₋₄);

5 Y se selecciona independientemente entre -CR¹³NH-,
 -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -S(=O)_pNH-, -NHS(=O)_p- y alquileo C₁₋₂;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R⁶), hidroxilo y alcoxi (opcionalmente sustituido con R⁶) y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con R⁶;

10 opcionalmente, cuando R¹ y R² se unen al mismo átomo de carbono, juntos forman un grupo oxo o cicloalquilo C₃₋₆; opcionalmente, cuando R¹ y R² están unidos a átomos de carbono adyacentes entre sí, juntos forman un enlace o un carbociclo;

R³ se selecciona independientemente entre H, NO₂, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alquenilo C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alquinilo C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶),

15 CN, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(=O)OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(=O)R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(N-CN)NHR⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(NH)NHR⁵, -(CH₂)_n-N=CR⁹NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(=O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(=S)NR⁹C(=O)R⁵, -(CH₂)_n-S(=O)_palquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con

20 R¹¹, -(CH₂)_n-S(=O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹S(=O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹S(=O)_palquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R¹¹, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶; opcionalmente, dos grupos R³ adyacentes en el carbociclilo y heterociclilo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R⁶;

R⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, NH₂, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -CH₂OH, -C(=O)OH, -CH₂C(=O)OH, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂,

25 -S(=O)₂alquilo C₁₋₄, S(=O)₂NH₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

R⁵ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶; como alternativa, R⁵

30 y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R⁶;

R⁶ se selecciona independientemente entre H, -(CH₂)_n-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-carbociclo C₃₋₁₀, -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros y -O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están

35 opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R⁷ se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, alcoxi, halógeno, amino y alquilo C₁₋₃;

R⁸ se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, haloalquilcarbonilamina, alquilcarbonilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 6 miembros, en donde dichos arilo, cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰; como alternativa, dos grupos R⁸ adyacentes

40 forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R¹⁰;

R⁹ es H o alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), halógeno, CN, NO₂, =O, C(=O)NR¹²R¹², C(=O)OH, Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹², -(CH₂)_n-NR¹²R¹² y C(=NOH)NH₂;

45 R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclo, o R¹¹ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

50 R¹², en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R¹³ se selecciona, independientemente en cada caso, entre H, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), CO₂(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(CH₂)₂SO₂(alquilo C₁₋₄), CH₂CO₂H, CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH(alcoxi C₁₋₄), -CO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -CO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -CONH(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CON(alquilo C₁₋₄)₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄, -CONHBn, -CONH(OBn), -(CO)₀₋₁(CH₂)₀₋₃-carbociclo C₃₋₆ y -(CH₂)₀₋₁-(CO)₀₋₁-(V)₀₋₁-(CH₂)₀₋₂ (heterociclo 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 carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-2 R¹⁴;

60 R¹⁴ se selecciona independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, CHF₂, CF₃, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂ y alquilo C₁₋₄;

V se selecciona independientemente entre O, NH y N(alquilo C₁₋₄);

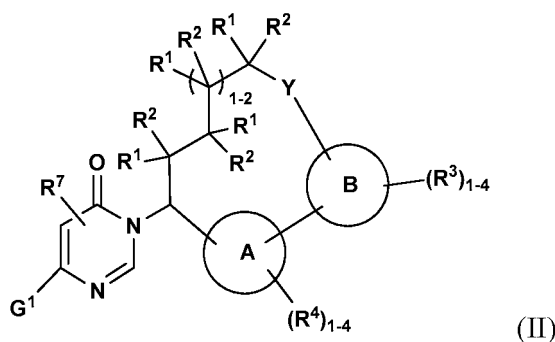
n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

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

En otro aspecto, la presente divulgación desvela compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

- 5 el anillo A se selecciona independientemente entre un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dichos arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con, cuando la valencia lo permita, uno o más R⁴;
- el anillo B es un arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con, cuando la valencia lo permita, uno o más R³;
- G¹ se selecciona independientemente entre un carbociclo C₃₋₁₀ y un heterociclo de 5 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con, cuando la valencia lo permita, uno o más R⁸;
- 10 X se selecciona independientemente entre alquileo C₄₋₈ y alquenileno C₄₋₈, en donde dichos alquileo y alquenileno están sustituidos con R¹ y R²; como alternativa uno o más de los átomos de carbono de dichos alquileo y alquenileno pueden reemplazarse por O, C=O, S(O)_p, S(O)_pNH, NH y N(alquilo C₁₋₄);
- Y se selecciona independientemente entre -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;
- 15 R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R⁶), hidroxilo y alcoxi (opcionalmente sustituido con R⁶) y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con R⁶; opcionalmente, cuando R¹ y R² se unen al mismo átomo de carbono, juntos forman un grupo oxo o cicloalquilo C₃₋₆; opcionalmente, cuando R¹ y R² están unidos a átomos de carbono adyacentes entre sí, juntos forman un enlace o un carbociclo;
- R³ se selecciona independientemente entre H, NO₂, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alquenilo C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alquinilo C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶),
- 20 CN, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(O)OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(O)OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(O)R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(N-CN)NHR⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(NH)NHR⁵, -(CH₂)_n-N=CR⁹NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(S)NR⁹C(O)R⁵, -(CH₂)_n-S(O)_pR¹², -(CH₂)_n-S(O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹S(O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹S(O)_pR¹², -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶; opcionalmente, dos grupos R³ adyacentes en el carbociclilo y heterociclilo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R⁶;
- 25 R⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, NH₂, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -CH₂OH, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, S(O)₂NH₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶;
- 30 R⁵ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶; como alternativa, R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R⁶;
- 35 R⁶ se selecciona independientemente entre H, -(CH₂)_n-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-carbociclo C₃₋₁₀, -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros y -O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;
- 40 R⁷ se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, alcoxi, halógeno, amino y alquilo C₁₋₃;
- R⁸ se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, haloalquilcarbonilamina, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 6 miembros;
- R⁹ es H o alquilo C₁₋₆;
- 45 R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -O-heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OR¹¹ y -(CH₂)_n-NR¹¹R¹¹;
- 50 R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R¹¹ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;
- R¹² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R¹¹;
- n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; y
- 55 p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente divulgación desvela compuestos de Fórmula (II):



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

5 el anillo A se selecciona independientemente entre un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dichos arilo y heterociclo está sustituidos con 1-4 R^4 ;

el anillo B es un arilo 6 miembros;

10 G^1 se selecciona independientemente entre un carbociclo C_{3-10} y un heterociclo de 5 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R^8 ;

Y se selecciona independientemente entre -NH-C(O)- y -C(O)-NH-;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con R^6), hidroxilo y alcoxi (opcionalmente sustituido con R^6) y cicloalquilo C_{3-5} opcionalmente sustituido con R^6 ;

15 R^3 se selecciona independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con R^6), alqueno C_{2-4} (opcionalmente sustituido con R^6), alquino C_{2-4} (opcionalmente sustituido con R^6), CN, NO_2 , $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(O)R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(S)NR^9C(O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(O)_pR^{12}$, $-(CH_2)_n-S(O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pR^{12}$, $-(CH_2)_n$ -carbociclo C_{3-10} y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R^6 ; opcionalmente, dos grupos R^3 adyacentes en el carbociclo y heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R^6 ;

20 R^4 se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C_{1-4}), -C(O)N(alquilo C_{1-4})₂, cicloalquilo C_{3-6} , arilo y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R^6 ;

25 R^5 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, amino sustituido), carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R^6 ; como alternativa, R^5 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R^6 ;

30 R^6 se selecciona independientemente entre OH, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)O$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n-O$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_n$ -carbociclo C_{3-10} , $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R^{10} ;

R^7 se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, alcoxi, halógeno, metilo, etilo e isopropilo;

35 R^8 se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NH₂, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 6 miembros;

R^9 es H o alquilo C_{1-6} ;

40 R^{10} se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con R^{11}), alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , -O-heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO₂H, $-(CH_2)_n$ -Oalquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n-OR^{11}$ y $-(CH_2)_n-NR^{11}R^{11}$;

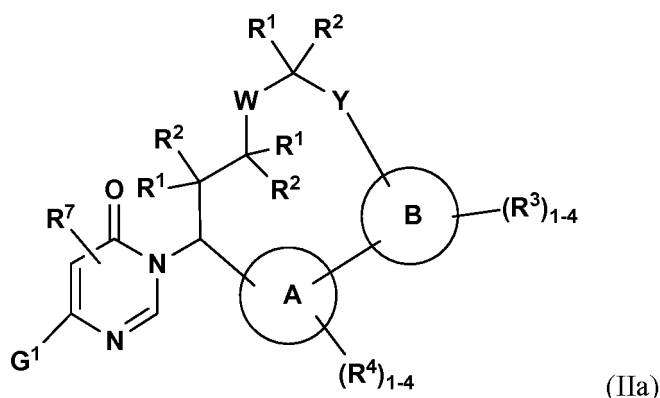
R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-5} , $-(CH_2)_n-OH$, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R^{11} y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

R^{12} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^{11} ;

45 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 divulgación desvela compuestos de Fórmula (IIa):



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

5 el anillo A se selecciona independientemente entre arilo de 6 miembros arilo y heterociclilo de 5 a 6; el anillo B es arilo de 6 miembros;

G¹ se selecciona independientemente entre carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde dichos carbociclilo y heterociclilo están sustituidos con 1-4 R⁸;

10 W se selecciona independientemente entre (CR¹ R²)₁₋₂, O y NR¹⁵;

Y se selecciona independientemente entre -CR¹³NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), hidroxilo y alcoxi (opcionalmente sustituido con R⁶) y cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido con R⁶; opcionalmente, R¹ y R¹⁵ o R² y R¹⁵ tomados juntos forman un anillo;

15 R³ se selecciona independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alqueno C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alquino C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), CN, NO₂, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(=O)OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(=O)R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(N-CN)NHR⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(NH)NHR⁵, -(CH₂)_n-N=CR⁹NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(=O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(=O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(S)NR⁹C(=O)R⁵, -(CH₂)_n-S(=O)_palquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con

20 R¹¹, -(CH₂)_n-S(=O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹S(=O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹S(=O)_palquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R¹¹, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶; opcionalmente, dos grupos R³ adyacentes en el carbociclilo y heterociclilo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R⁶;

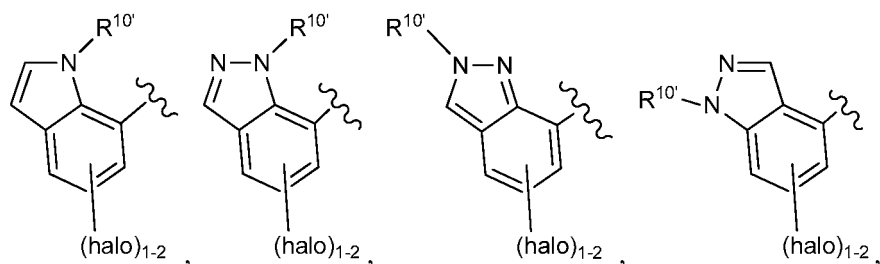
25 R⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

30 R⁵ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

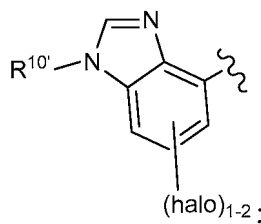
R⁶ se selecciona independientemente entre OH, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-C(=O)NH₂, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

35 R⁷ se selecciona independientemente entre H, hidroxilo, halógeno y metilo;

40 R⁸ se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, haloalquilcarbonilamino, arilamino, heteroarilamino, hidroxycarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde dicho arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰; como alternativa, dos grupos R⁸ adyacentes y G₁ forman un grupo heterocíclico condensado seleccionado entre



y



R⁹ es H o alquilo C₁₋₆;

5 R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, -(CH₂)_nCN, NO₂, =O, C(=O)NR¹²R¹², C(=O)OR¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹², -(CH₂)_n-NR¹²R¹², -S(=O)_palquilo C₁₋₆, NR¹²S(=O)_palquilo C₁₋₆, S(=O)_pNR¹²R¹² y C(=NOH)NH₂;

10 R^{10'} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹) y -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹);

R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

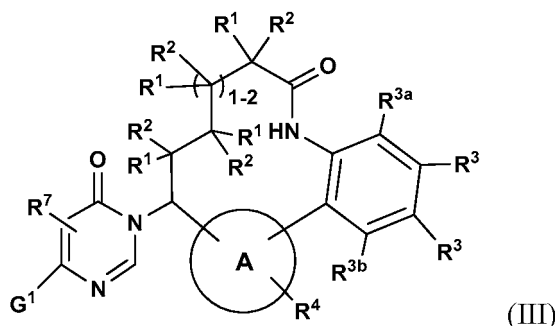
15 R¹², en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ (opcionalmente sustituido con R¹¹), cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclilo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R¹³ se selecciona, independientemente en cada caso, entre H, CF₃ y CH₃;

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

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

En otro aspecto, la presente divulgación desvela compuestos de Fórmula (III):



(III)

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

el anillo A se selecciona independientemente entre fenilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros;

30 G¹ se selecciona independientemente entre arilo, cicloalquilo C₃₋₆ y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dichos arilo, cicloalquilo y heterociclo están sustituidos con 1-4 R⁸;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆ e hidroxilo;

35 R³ se selecciona independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alquenilo C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), CN, NO₂, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(O)OR⁵, -(CH₂)_n-NHC(O)OR⁵, -(CH₂)_n-NHC(O)R⁵, -(CH₂)_n-NHC(N-CN)NHR⁵, -(CH₂)_n-NHC(NH)NHR⁵, -(CH₂)_n-N=CHNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NHC(O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NHC(S)NR⁹C(O)R⁵, -(CH₂)_n-S(O)_pR¹², -(CH₂)_n-S(O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NHS(O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NHS(O)_pR¹², -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶; opcionalmente, dos grupos R³ adyacentes en el carbociclilo y heterociclilo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R⁶;

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

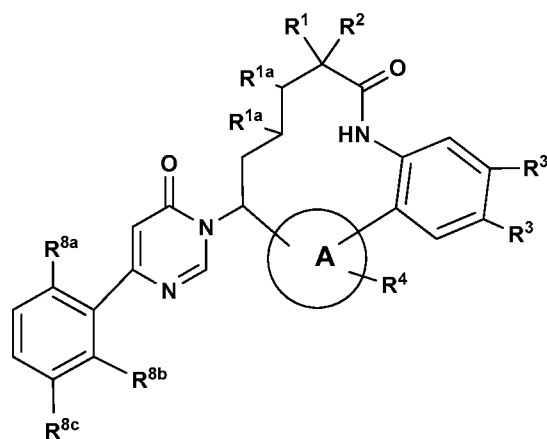
R^{3b} se selecciona independientemente entre H, halógeno y CN;

R⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, CN, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

45 R⁵ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

R⁶ se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-OH, =O, NH₂, -(CH₂)_n-CN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-

- C(O)OH, $-(CH_2)_n-C(O)O$ alquilo C₁₋₄, $-(CH_2)_n-O$ alquilo C₁₋₄, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C₃₋₆, $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros y $-O-(CH_2)_n$ -heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;
- R⁷ se selecciona independientemente entre H, F, metilo y etilo;
- 5 R⁸ se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclo de 4 a 6 miembros;
- n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2; y
- p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.
- 10 En otro aspecto, la presente divulgación desvela compuestos de Fórmula (III), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:
- el anillo A se selecciona independientemente entre fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;
- 15 G¹ se selecciona independientemente entre arilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho arilo, cicloalquilo y heterociclilo están sustituidos con 1-4 R⁶;
- R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆ e hidroxilo;
- R³ se selecciona independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alqueno C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alquino C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), CN,
- 20 NO₂, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CHNR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(S)NR^5C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_p$ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R¹¹,
- R¹¹, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_p$ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R¹¹, $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C₃₋₁₀ y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶; opcionalmente, dos grupos R³ adyacentes en el carbociclilo y heterociclilo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R⁶;
- 25 R^{3a} se selecciona independientemente entre H y halógeno;
- R^{3b} se selecciona independientemente entre H, halógeno, metilo y CN;
- R⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, CN, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;
- 30 R⁵ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, amino sustituido), $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C₃₋₁₀ y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;
- R⁶ se selecciona independientemente entre $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH₂, $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, alquilo C₁₋₆, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)O$ alquilo C₁₋₄, $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n-O$ alquilo C₁₋₄, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C₃₋₆, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros y $-O-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dichos cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;
- 35 R⁷ se selecciona independientemente entre H, F, Cl y metilo;
- R⁸ se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NH₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, haloalquilcarbonilamino, arilamino, heteroarilamino, hidroxycarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde dichos arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰; R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo (opcionalmente sustituido con R¹¹), $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), $-(CH_2)_n-O$ -heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, C(=O)NR¹²R¹², C(=O)OR¹², Si(alquilo C₁₋₄)₃, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_p$ alquilo C₁₋₆, NR¹²S(=O)_palquilo C₁₋₆, S(=O)_pNR¹²R¹² y C(=NOH)NH₂;
- 45 R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, $-(CH_2)_n-OH$, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;
- R¹², en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ (opcionalmente sustituido con R¹¹), cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclilo, o R¹² y R¹² 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 y 2; y
- p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.
- 55 En otro aspecto, la presente divulgación desvela compuestos de Fórmula (IV):

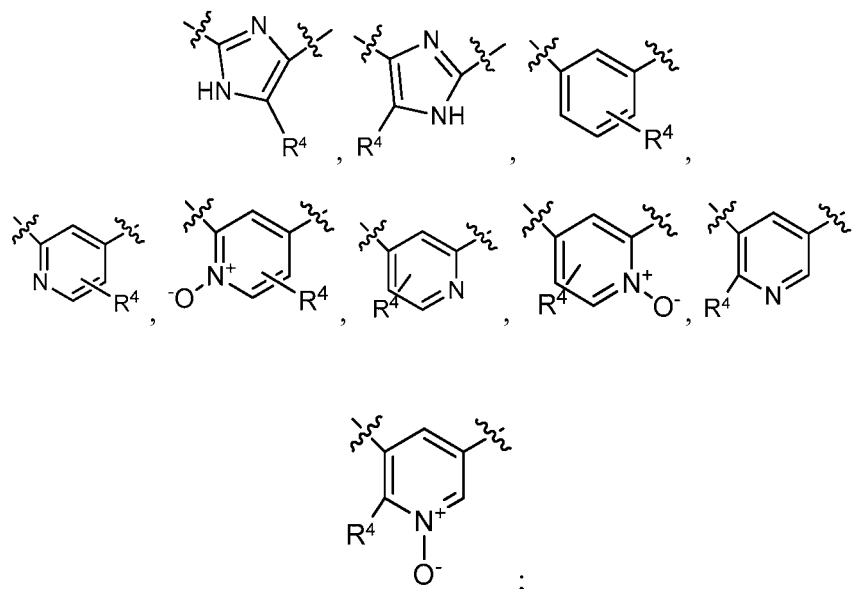


(IV)

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

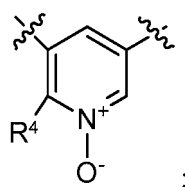
5

el anillo A se selecciona independientemente entre



10

y



15

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, F, alquilo C₁₋₄, alcoxi e hidroxilo;

R^{1a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F e hidroxilo;

20

R³ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, alqueno C₂₋₄ (opcionalmente sustituido C(O)OH), CN, -(CH₂)_n-OR⁵, NHR⁵, -(CH₂)_n-C(O)OR⁵, -NHC(O)OR⁵, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)NR⁵R⁵, -C(O)NR⁵R⁵, -NHC(S)NHC(O)R⁵, -NHS(O)₂alquilo C₁₋₄ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 6 miembros seleccionado entre triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con R⁶;

25

R⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, F, Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, CN, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

30

R⁵ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo), -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

R⁶ se selecciona independientemente entre OH, NH₂, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₄, =O, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclo de 4 a 10 miembros y -O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

35

R^{8a} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OCH₃, CH₃, C(O)CH₃, CF₃, OCHF₂, NHC(O)alquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclo de 4-6 miembros;

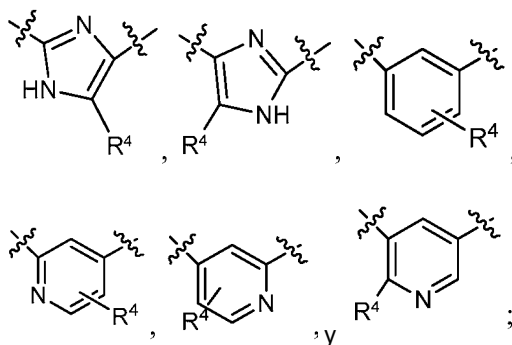
R^{8b} se selecciona independientemente entre H y F;

R^{8c} se selecciona independientemente entre H, F, Cl y OCH₃; y

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

En otro aspecto, la presente divulgación desvela compuestos de Fórmula (IV), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

5 el anillo A se selecciona independientemente entre



10

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, F, alquilo C₁₋₄, alcoxi e hidroxilo;

R^{1a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F e hidroxilo;

R³ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, alqueno C₂₋₄ (opcionalmente sustituido C(=O)OH, CN, -(CH₂)_n-OR⁵, NHR⁵, -(CH₂)_n-C(=O)OR⁵, -NHC(=O)OR⁵, -NHC(=O)R⁵, -NHC(=O)NR⁵R⁵, -C(=O)NR⁵ R⁵, -NHC(=S)NHC(=O)R⁵, -NHS(=O)₂alquilo C₁₋₄ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 6 miembros seleccionado entre triazolilo y tetrazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con R⁶;

15

R⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, F, Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, CN, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

20

R⁵ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo), -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

25

R⁶ se selecciona independientemente entre OH, NH₂, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₄, =O, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclo de 4 a 10 miembros y -O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

30

R^{8a} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OCH₃, CH₃, C(O)CH₃, CF₃, OCHF₂, NHC(O)alquilo C₁₋₄, arilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con R¹⁰;

R^{8b} se selecciona independientemente entre H y F;

35

R^{8c} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CH₃ y OCH₃;

R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, C(=O)NR¹²R¹², C(=O)OH, Si(alquilo C₁₋₄)₃, -(CH₂)_n-OR¹² y -(CH₂)_n-NR¹²R¹²;

40

R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R¹¹ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R¹², en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; y

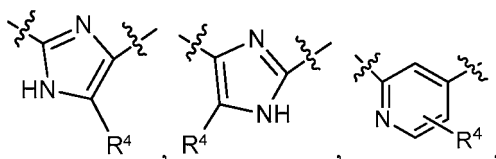
45

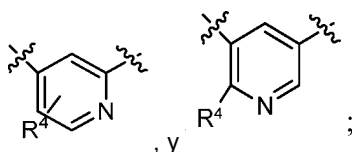
n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente divulgación desvela compuestos de Fórmula (IV), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

45

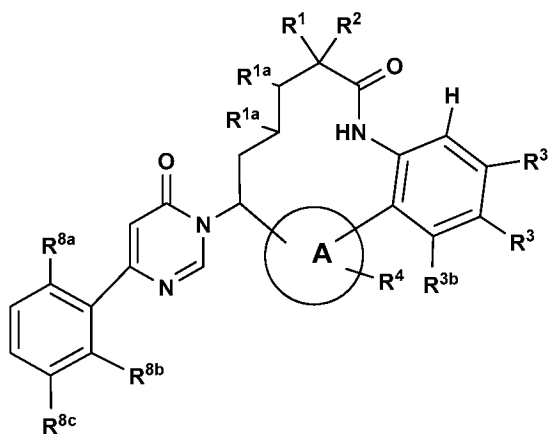
el anillo A se selecciona independientemente entre





- 5 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;
 R^{1a} , en cada caso, es H;
 R^3 se selecciona independientemente entre H, F y $-NHC(O)O$ alquilo C_{1-4} ;
 R^4 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;
 R^{8a} se selecciona independientemente entre H, F, Br y triazol opcionalmente sustituido con R^{10} ;
 R^{8b} se selecciona independientemente entre H y F; y
 R^{8c} es Cl; y
 10 otras variables son como se definen en la Fórmula (IV) anterior.

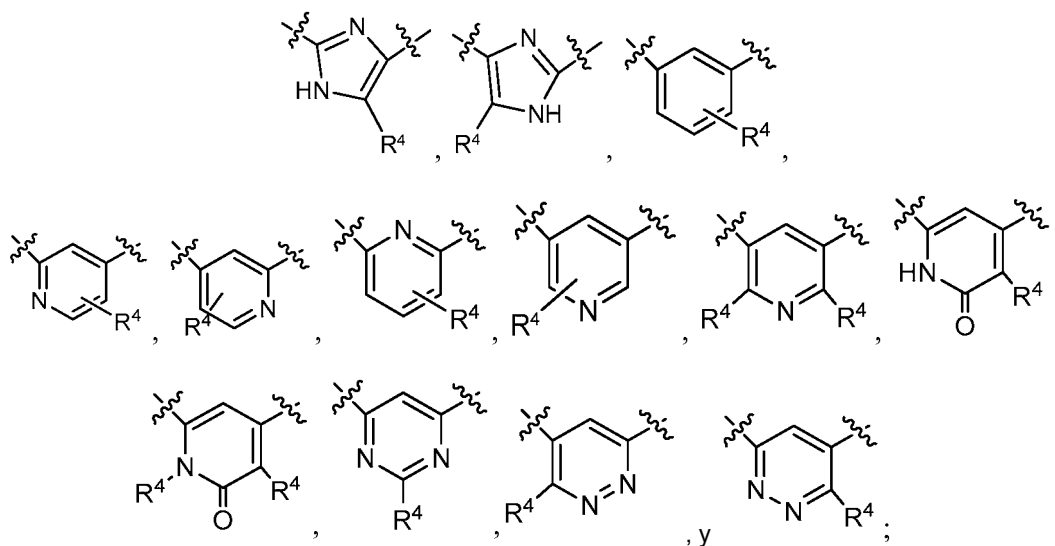
En otro aspecto, la presente divulgación desvela compuestos de Fórmula (IVa):



(IVa)

- 15 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

20 el anillo A se selecciona independientemente entre



- 25 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, F, alquilo C_{1-4} , alcoxi e hidroxilo;
 R^{1a} , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, CH_3 e hidroxilo;
 R^3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con R^6),
 30 CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NHR^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-NHC(=O)OR^5$, $-NHC(=O)R^5$, $-NHC(=O)NR^5R^5$, $-C(=O)NR^5R^5$
 y $-S(=O)_2$ alquilo C_{1-4} ;

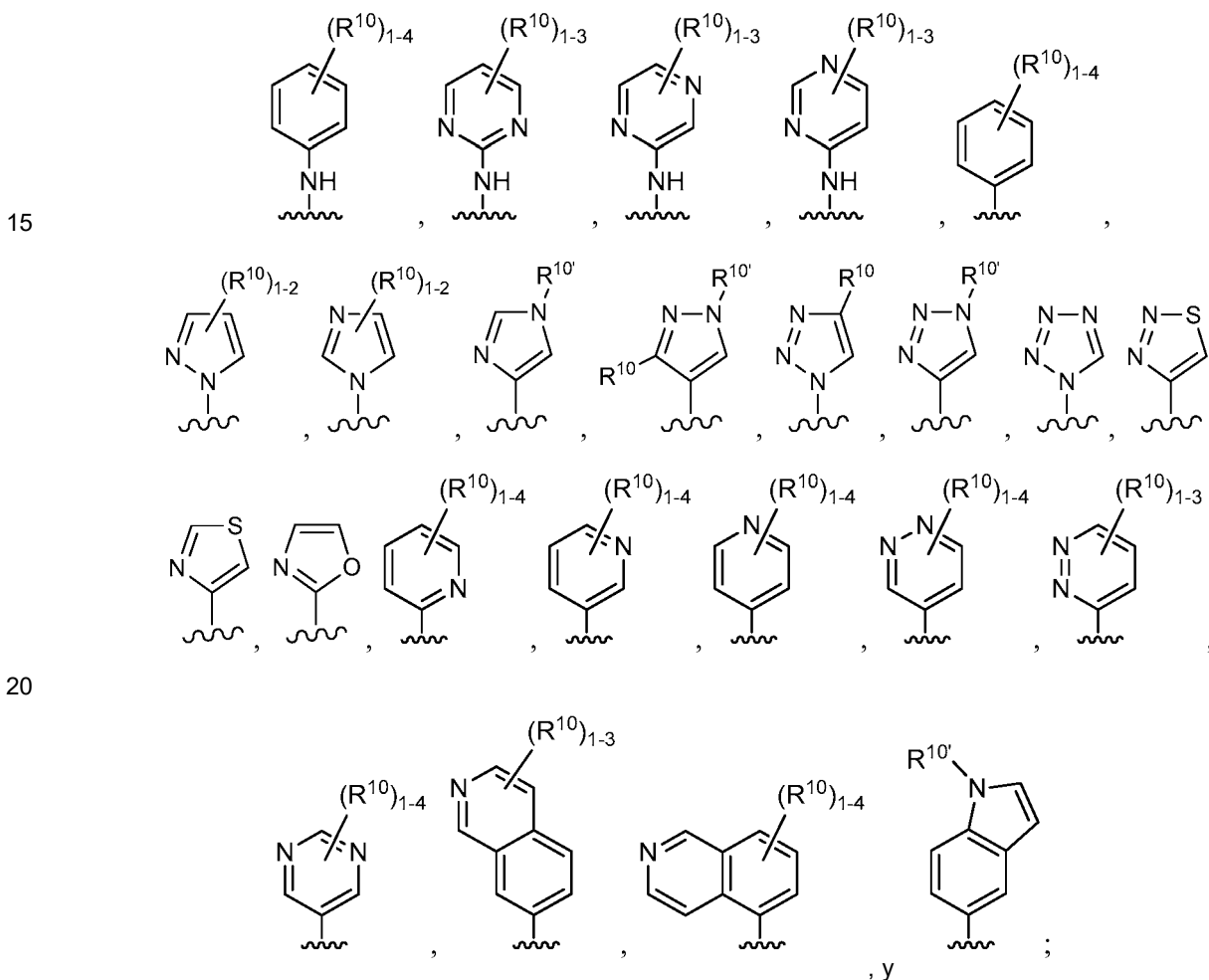
R⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, F, Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, CN, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

5 R⁵ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo), -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;

R⁶ se selecciona independientemente entre OH, NH₂, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-C(=O)NH₂, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₄,

10 =O, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 4 a 10 miembros y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dichos cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R^{8a} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nNH₂, CH₃CHF₂, CCH₃F₂, CF₃, OH, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, C(=O)CH₃, C(=O)OH, C(=O)OCH₃, C(=O)NH₂, C(=O)NHCH₂CF₃, C(=O)NHCH₂Ph, NHC(=O)OCH₃, NHC(=O)CF₃,



R^{8b} se selecciona independientemente entre H y F;

R^{8c} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CH₃ y OCH₃;

25 R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, CONR¹²R¹², C(=O)OR¹², -(CH₂)_n-OR¹², -(CH₂)_n-NR¹²R¹², -S(=O)_palquilo C₁₋₆, NR¹²S(=O)_palquilo C₁₋₆, S(=O)_pNR¹²R¹² y C(=NOH)NH₂;

30 R^{10'} se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹) y -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹);

R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

35 R¹², en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclilo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

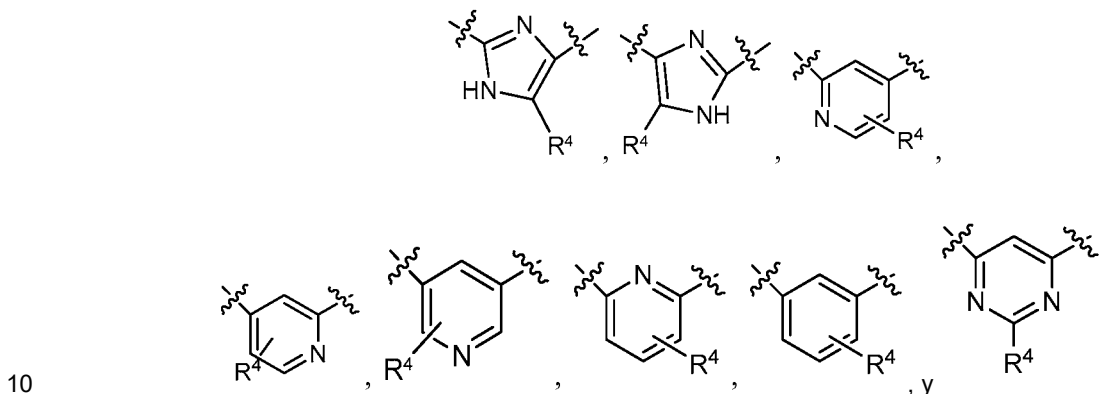
n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2, y

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

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

5

el anillo A se selecciona independientemente entre



10

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

R^{1a}, en cada caso, es H;

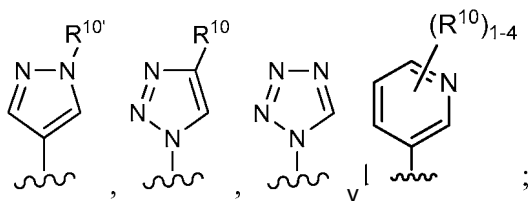
15

R³ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CH₃, CHF₂, C(CH₃)₂OH, CF₂CH₂OH, CF₂CONH₂, CH₂NHCOCF₃, CH₂NH₂, CN, -NHC(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)₀₋₁OH, OCHF₂, OCH₂COOCH₃, OCH₂COOH, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -C(=O)NH₂ y S(=O)₂alquilo C₁₋₄;

R⁴ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

R^{8a} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OCH₃, OCF₃, C(=O)OCH₃, C(=O)OH, CF₃,

20



R^{8b} se selecciona independientemente entre H y F;

R^{8c} es Cl y OCHF₂;

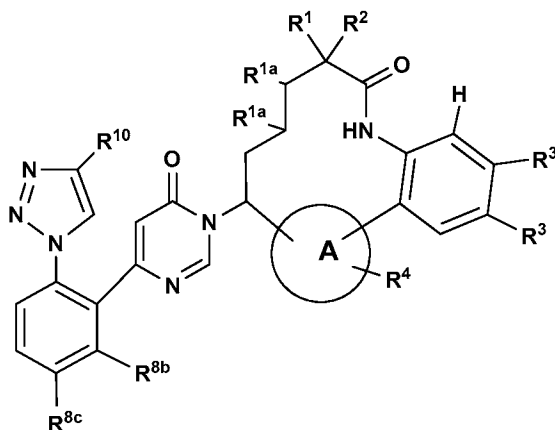
25

R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, CH₃, CF₃, CHF₂, F, Cl, Br, CN, C(=O)NR¹²R¹², C(=O)OR¹², Oalquilo C₁₋₄, -OH, -S(=O)₂alquilo C₁₋₆ y C(=NOH)NH₂; y

R^{10'} se selecciona independientemente entre H, CH₃, CF₃ y CHF₂; y otras variables son como se definen en la Fórmula (IVa) anterior.

30

En otro aspecto, la presente divulgación desvela compuestos de Fórmula (IVb):

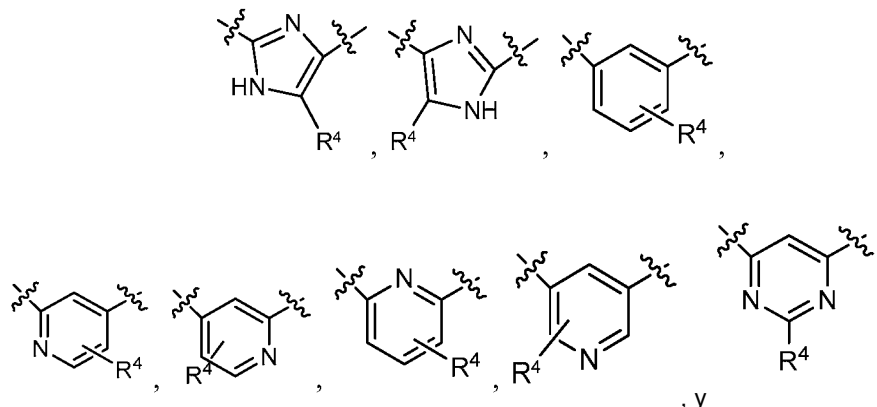


(IVb)

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

el anillo A se selecciona independientemente entre

5

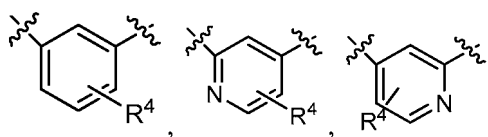


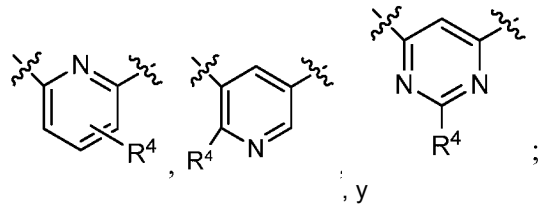
- 10 R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, F, alquilo C₁₋₄, alcoxi e hidroxilo;
 R^{1a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, CH₃ e hidroxilo;
 R³ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con R⁶),
 CN, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NHR⁵, -(CH₂)_n-C(=O)OR⁵, -NHC(=O)OR⁵, -NHC(=O)R⁵, -NHC(=O)NR⁵R⁵, -C(=O)NR⁵R⁵
 y -S(=O)₂alquilo C₁₋₄;
 15 R⁴ se selecciona independientemente entre H, OH, F, Oalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, CN, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde dicho cicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;
 R⁵ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo), -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dicho carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶;
 20 R⁶ se selecciona independientemente entre OH, NH₂, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-C(=O)NH₂, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₄, =O, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo de 4 a 10 miembros y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dichos cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;
 25 R^{8b} se selecciona independientemente entre H y F;
 R^{8c} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CH₃ y OCH₃;
 R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con R¹¹), -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R¹¹), F, Cl, Br, CN, CONR¹²R¹², C(=O)OR¹², -(CH₂)_n-OR¹², -(CH₂)_n-NR¹²R¹², -S(=O)_palquilo C₁₋₆, NR¹²S(=O)_palquilo C₁₋₆, S(=O)_pNR¹²R¹² y C(=NOH)NH₂;
 30 R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;
 R¹², en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclilo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos
 35 n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2, y
 p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

40 En otro aspecto, la presente divulgación desvela compuestos de Fórmula (IIa), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde:

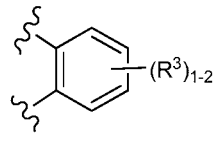
el anillo A se selecciona independientemente entre

45



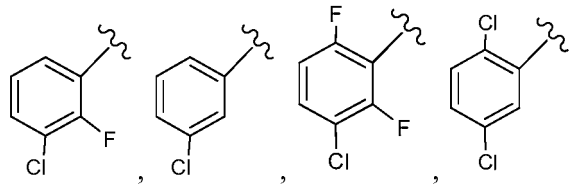


el anillo B es

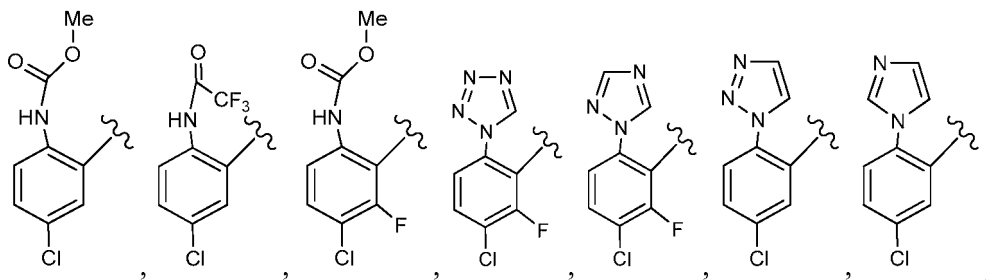
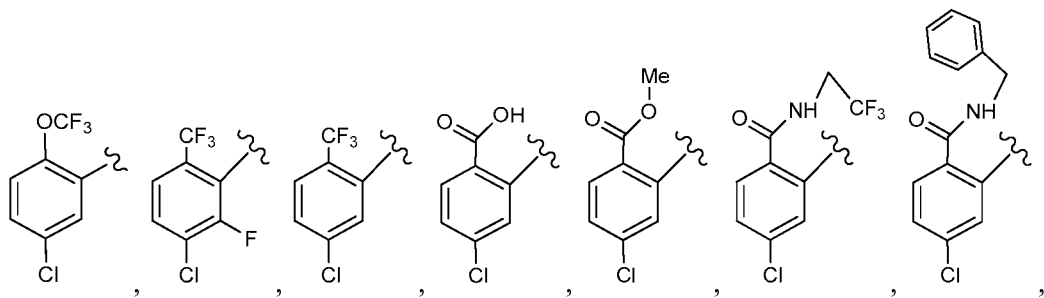
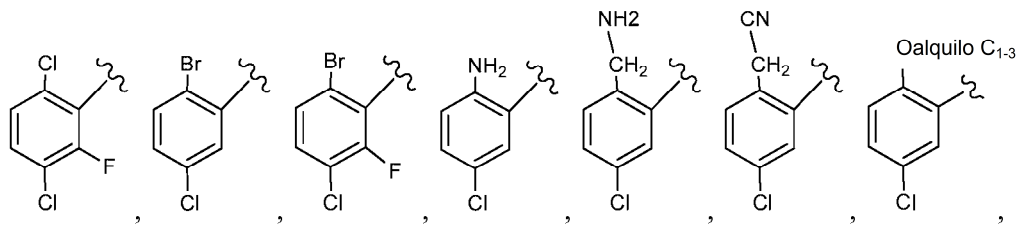


5

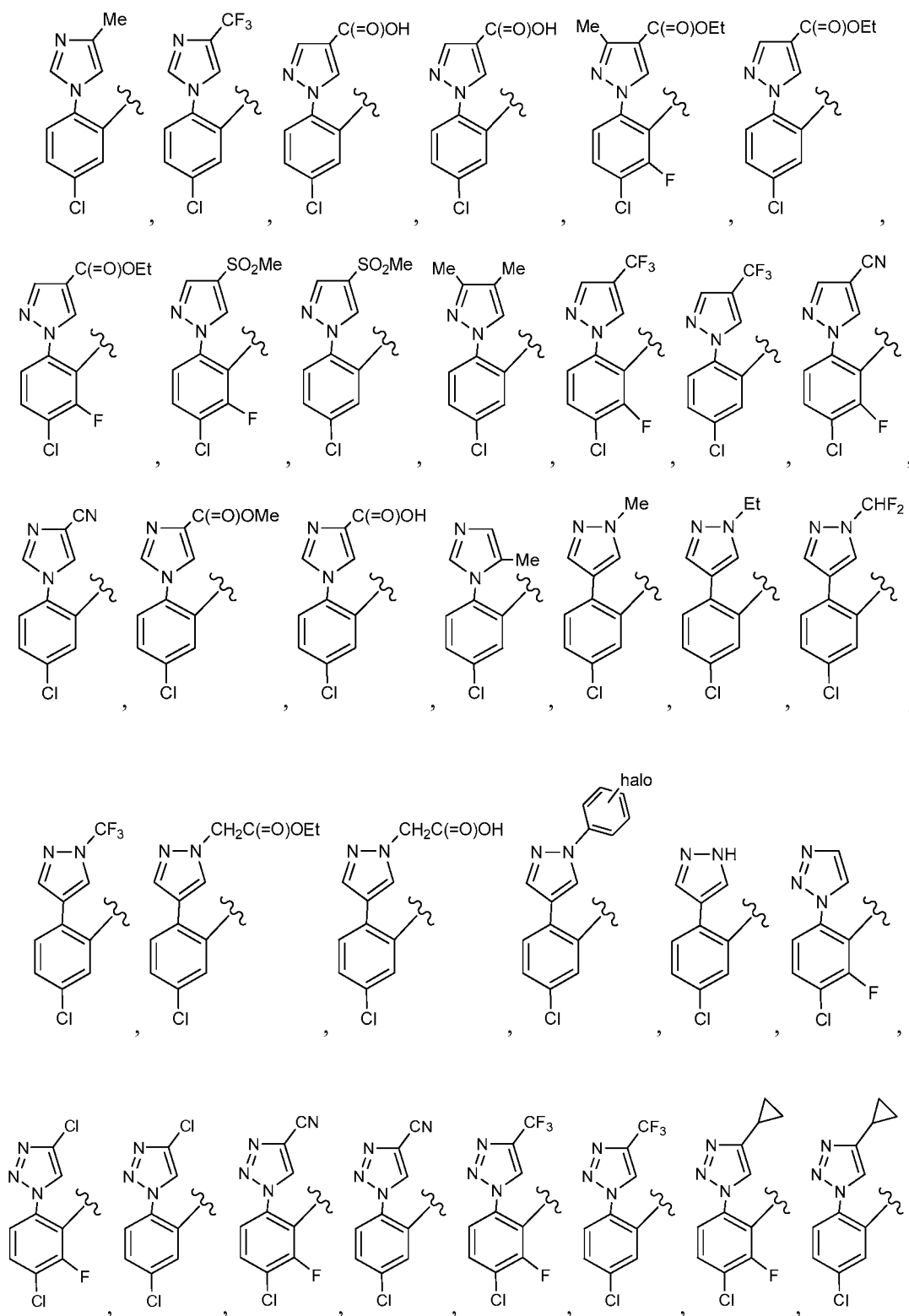
G^1 se selecciona independientemente entre

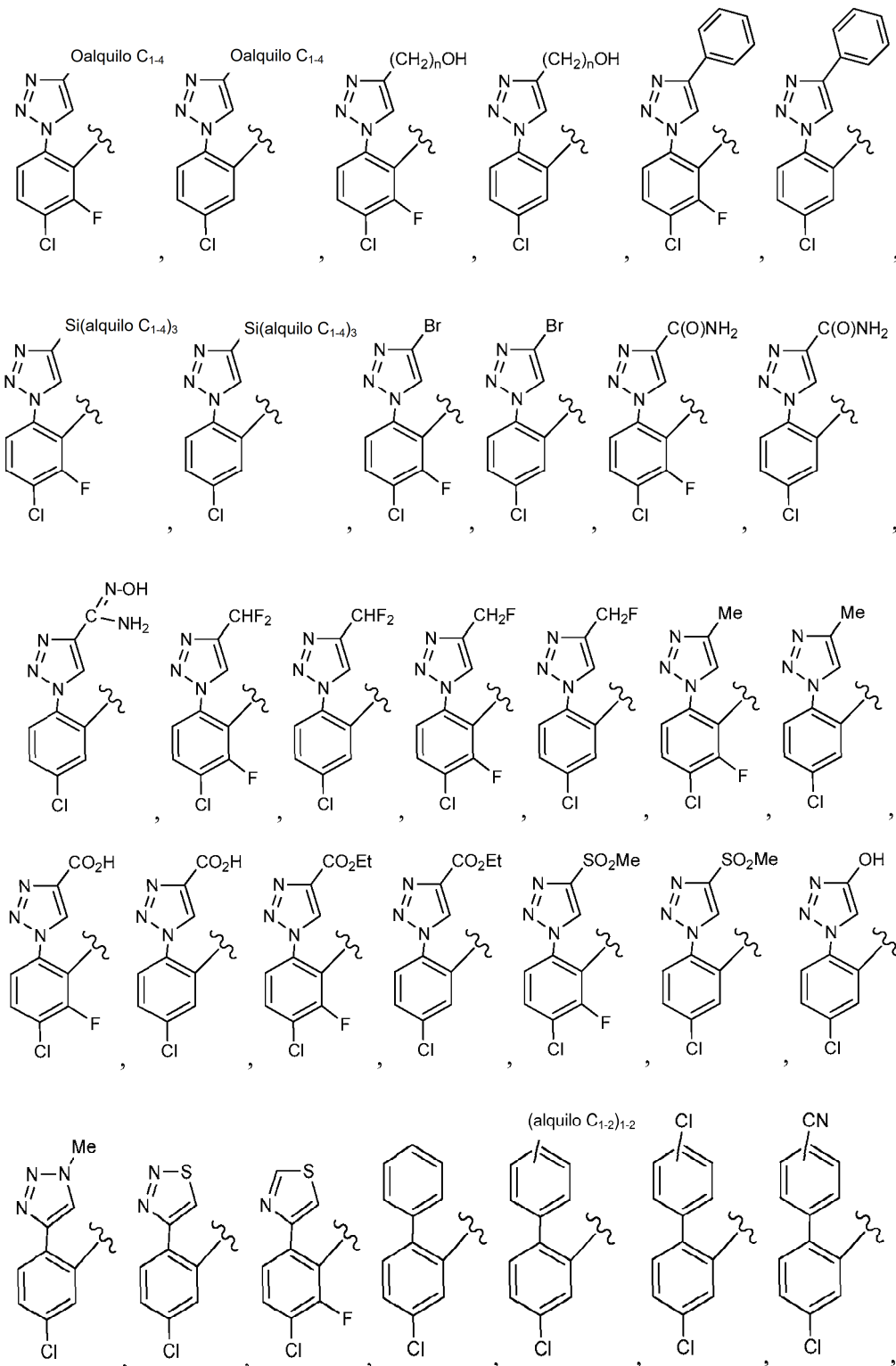


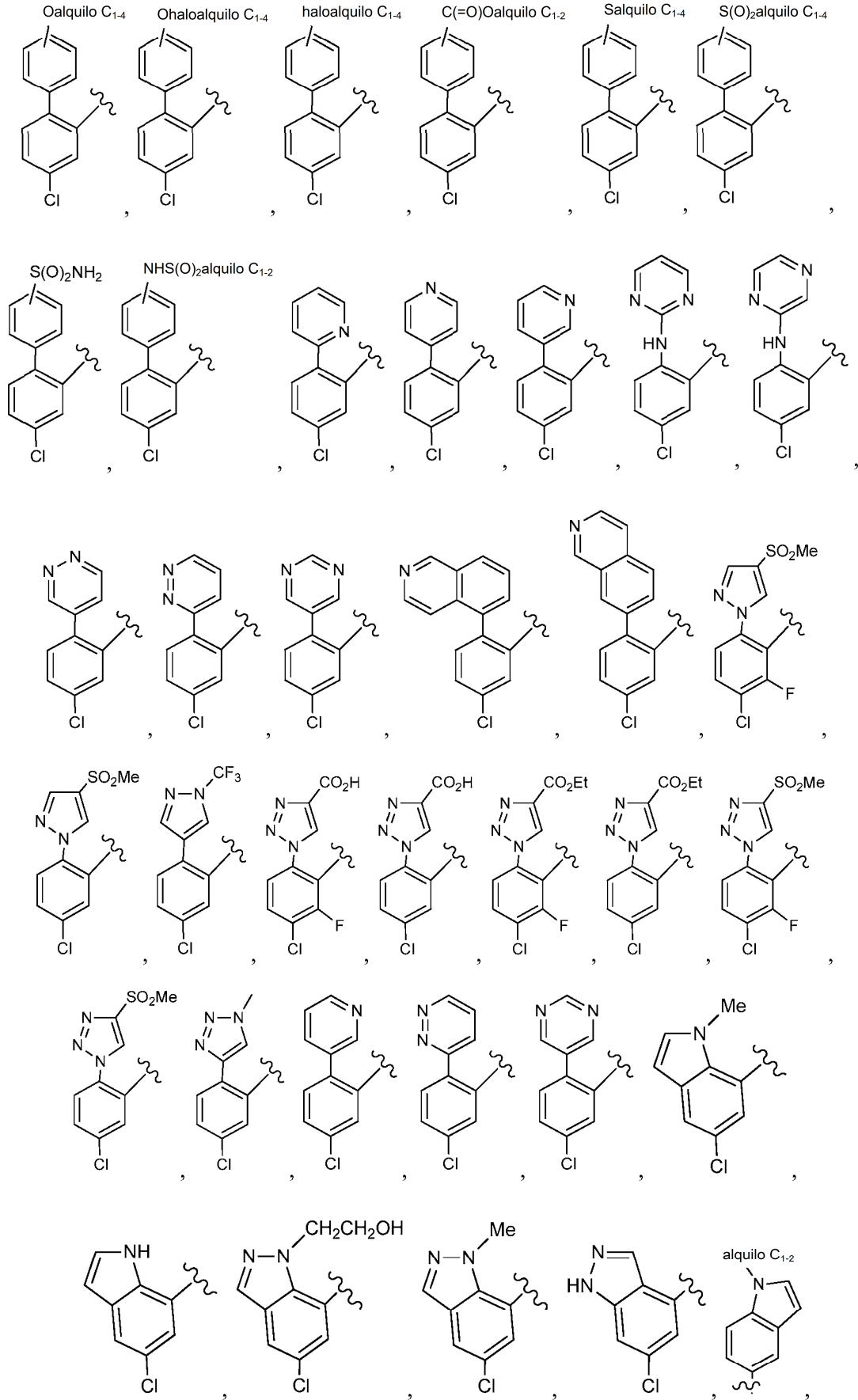
10



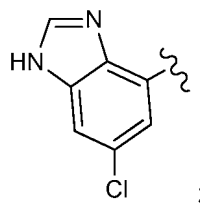
15





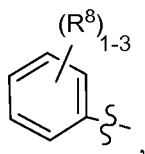


y



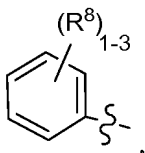
- 5 W se selecciona independientemente entre CHR¹, O, NH y N(alquilo C₁₋₄);
 Y se selecciona independientemente entre -NH-, -NHC(=O)- y -C(=O)NH-;
 R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, F, alquilo C₁₋₄ e hidroxilo;
 R³ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CHF₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, 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;
 10 R⁴ se selecciona independientemente entre H, F y alquilo C₁₋₄; y R⁷ es H; y otras variables son como se definen en la Fórmula (IIa) anterior.

En una realización, G¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en



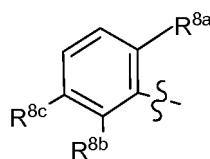
- 15 en donde R⁸ se selecciona independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y heterociclilo de 4-6 miembros.

20 En otra realización, G¹ es

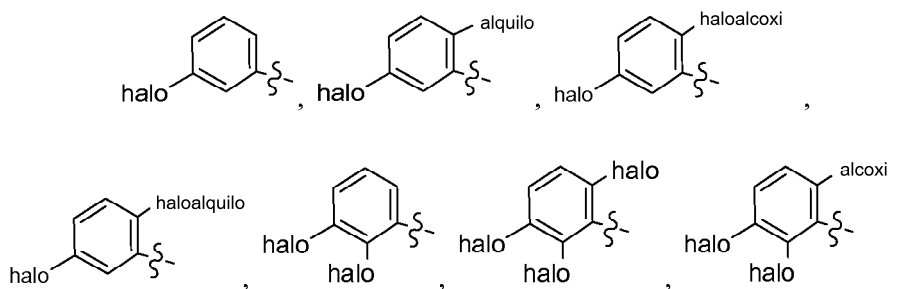


- 25 en donde R⁸ se selecciona independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste H, halógeno, CN, metilo, etilo, CF₃, CHF₂, OMe, OEt, OCF₃, OCHF₂, arilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclilo de 4-6 miembros.

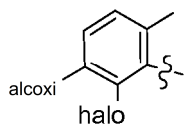
En otra realización, G¹ es



- 30 y se selecciona entre el grupo que consiste en

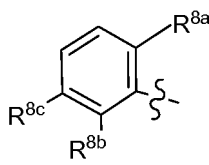


- 35 y



En otra realización, G¹ es

5



en donde R^{8a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, F, OCH₃, OCHF₂ y heterociclilo de 4 a 6 miembros.

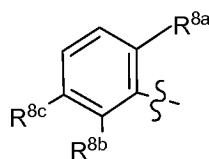
10

En otra realización, R^{8b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, F y Cl.

En otra realización, R^{8b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y F.

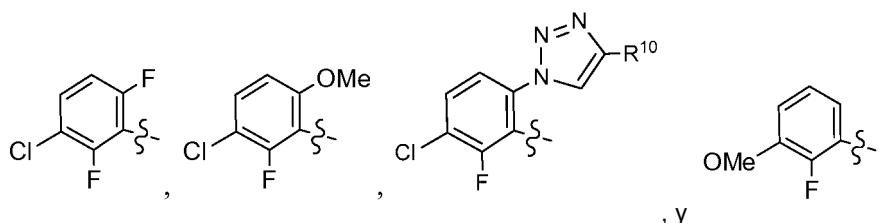
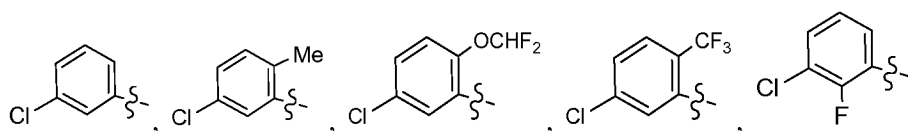
15 En otra realización, R^{8c} es Cl.

En otra realización, G¹ es



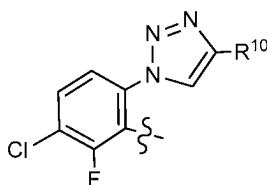
20

se selecciona entre el grupo que consiste en



25

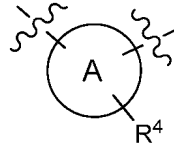
En otra realización, G¹ es



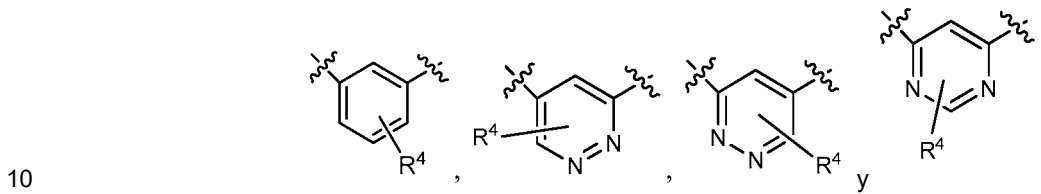
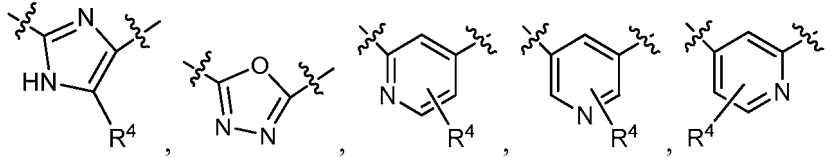
30

En una realización, la presente divulgación desvela compuestos de las Fórmulas (I), (II), (IIa), (III), (IV) y (IVb) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de los mismos, en donde el anillo A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en imidazol, oxadiazol, piridina, piridinona, piridazina, piridazinona y fenilo.

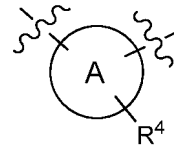
En otra realización,



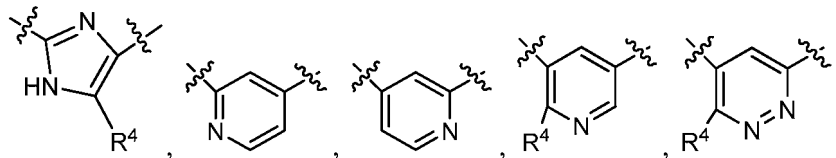
5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en



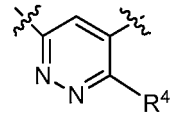
En otra realización,



15 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

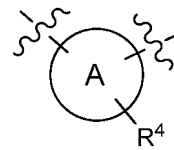


20 y

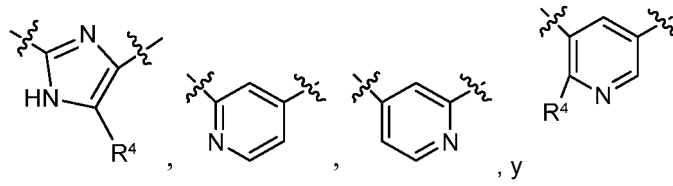


En otra realización,

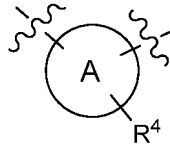
25



se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

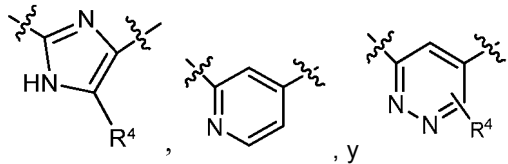


En otra realización más,



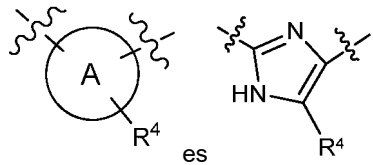
5

se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

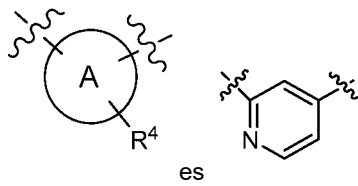


10

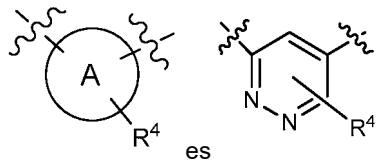
En otra realización,



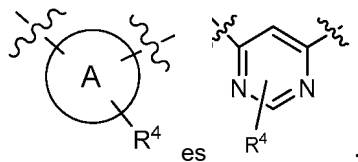
15 En otra realización,



20 En otra realización,

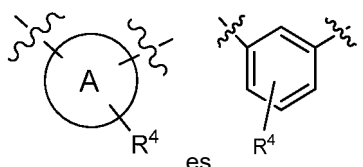


En otra realización,

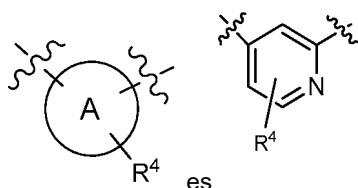


25

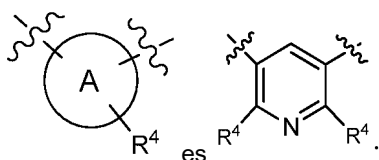
En otra realización,



5 En otra realización,



10 En otra realización,



En otra realización, R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, OH, F y alquilo C₁₋₄.

15 En otra realización, R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y metilo, etilo e isopropilo.

En una realización, R² se selecciona, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₄.

20 En otra realización, R² se selecciona, independientemente en cada caso, entre el grupo que consiste en H y metilo.

En otra realización, uno de R¹ y R² es H y el otro es metilo.

25 En otra realización, R¹ y R² juntos son =O.

En una realización, el anillo B es fenilo, R³ se selecciona independientemente entre H, halógeno, haloalquilo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alquenilo C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), alquinilo C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con R⁶), CN, NO₂, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(O)OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(O)OR⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(O)R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(O)C(O)R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(N-CN)NHR⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(NH)NHR⁵, -(CH₂)_n-N=CR⁹NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹C(O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-C(O)NR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹(S)NR⁹C(O)R⁵, -(CH₂)_n-S(O)_palquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R¹¹, -(CH₂)_n-S(O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹S(O)_pNR⁵R⁵, -(CH₂)_n-NR⁹S(O)_palquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con R¹¹, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶; opcionalmente, dos grupos R³ adyacentes en el carbociclilo y heterociclilo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R⁶; R⁵ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo), -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶; como alternativa, R⁵ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R⁶.

40 En otra realización, R³ es NHR⁵; R⁵ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo), -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde dichos carbociclo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con R⁶.

45 En otra realización, el anillo B es fenilo, R³ es NHR⁵; R⁵ es alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcocarbonilo.

En otra realización, el anillo B es fenilo, R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, NHC(O)O-alquilo C₁₋₄, CN, OH, O-alquilo CC₁₋₄; CF₃, CO₂H, CO₂-alquilo C₁₋₄, -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)_{1,3}O(alquilo C₁₋₄), NHCO₂CH₂CH(alquil C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)_{1,2}OH, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquil C₁₋₄)₂, NHC(O)NH(alquil C₁₋₄)N[heterociclilo de 5 a 6 miembros], -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂ y -CH₂CONH₂.

En otra realización, el anillo B es fenilo, R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, NHC(O)O-alquilo C₁₋₄, CONH₂, CO₂-alquilo C₁₋₄, COOH, CN, OH y O-alquilo C₁₋₄.

En otra realización, el anillo B es fenilo, R³ es NHC(O)OR⁵, R⁵ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, amina y amina sustituida.

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre

trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4,5-dicarbonitrilo;

trifluoroacetato de (10R, 14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona;

trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;

trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

trifluoroacetato de metil(10R,14S)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxilato;

trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;

trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;

trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;

trifluoroacetato de metil N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato;

trifluoroacetato de metil N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato;

trifluoroacetato de metil N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2,1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato;

trifluoroacetato de metil N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2,1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato;

trifluoroacetato de metil N-[(10R,14S)-14-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato;

trifluoroacetato de (10R,14S)-14-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-

fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-
 5 3,4-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,12R,14S)-14-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4,17-
 difluoro-12-hidroxi-10-metil-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,12R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4,17-difluoro-12-
 hidroxi-10-metil-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 10 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-8,16-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-
 8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona;
 (105,145)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10,11-dimetil-
 8,11,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 15 (105,145) -14-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-
 10,11-dimetil-8,11,16-triazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(10R,14S)-4-fluoro-10-metil-8,16-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona;
 20 (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-
 oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;
 (10S,17S)-17-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-
 8,14,19-triazatetraciclo[16.3.1.0^{2.7}.0^{10,14}]docosa-1(22),2(7),3,5,18,20-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-[4-[2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-
 25 fluoro-10-metil-8,18-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxamida, clorhidrato;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 30 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-metanosulfonil-10-
 metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 4-cloro-2-[1-[(10R, 14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-
 hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]benzoato de metilo;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-
 35 8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 1-(4-cloro-2-[1-[(10R,14S)-5-(difluorometil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-
 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 40 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,10-dimetil-
 8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,10-dimetil-8,16-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 45 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5-(difluorometil)-10-
 metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-5-cloro-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-8,16-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-
 oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxamida;
 50 ácido 4-cloro-2-[1-[(10R, 14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-
 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]benzoico;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5,10-dimetil-
 8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5,10-dimetil-8,16-
 55 diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
 (10R,14S)-10-metil-14-[4-[5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-
 8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 60 (10R,14S)-10-metil-14-[4-[5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-
 oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;
 (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5-metoxi-10-metil-
 65 8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5-

- hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-(2-
 hidroxipropan-2-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-
 5 diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-(1,1-difluoro-2-
 hidroxietil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-
 10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;
 10 trifluoroacetato de 2-[(10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-
 10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]-2,2-difluoroacetamida;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-etinil-10-metil-8,16-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 15 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-
 dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-
 carbonitrilo;
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-
 (difluorometoxi)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-
 20 8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-
 metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 1-(4-cloro-2-[1-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-
 14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;
 25 (10R,14S)-14-(5-cloro-4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-
 oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-
 dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-
 carbonitrilo;
 30 ácido 2-[(10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-
 oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]oxi]acético;
 N-[(10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-
 8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida;
 35 trifluoroacetato de (10R,14S)-5-(aminometil)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-
 dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-
 8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-
 40 metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-3-cloro-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,16-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-3-cloro-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-
 metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 45 N-[(10R,14S)-14-(4-[3-cloro-2,6-difluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,18-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
 (10R,14S)-4-fluoro-14-(4-[5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3 -triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-
 10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-
 8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 50 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-
 metil-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 N-[(10R,14S)-14-(4-[5-(difluorometoxi)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-
 -10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,-il)-3-fluoro-10-metil-8,16-
 55 diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,18-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-
 60 oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17 -hexaeno-5-carbonitrilo;
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-
 10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carbonitrilo;
 N-[(10R,14S)-14-(4-[5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-
 metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-
 65 metil-8,16,18-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-

- diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14R)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-
 metil-8,16,18-triazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-8,16-
- 5 diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 N-[(10R,14S)-14-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato;
 trifluoroacetato de (10S,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-
 4,11-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
- 10 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-
 N,10-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-carboxamida;
 (10R,14S)-14-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-carbonitrilo;
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-
 il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
- 15 trifluoroacetato de (15S)-15-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-
 il)-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2.7}]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona trifluoroacetato
 (Diastereómero A);
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-
 10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-carboxilato;
- 20 trifluoroacetato del ácido (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-
 1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-carboxílico;
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-
 8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
- 25 trifluoroacetato de (14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-
 fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13,31,0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (Diastereómero
 A);
 trifluoroacetato de (14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-
 fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13,31,0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (Diastereómero
 B);
- 30 trifluoroacetato de metil N-[(14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-
 il}-16,18-diazatriciclo[13,2,1,0^{2.7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato;
 trifluoroacetato de metil N-[(14S)-14-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-
 16,18-diazatriciclo[13,2,1,0^{2.7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato;
- 35 trifluoroacetato de (15S)-15-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-
 il)-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo[14,3,1,0^{2.7}]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona (Diastereómero B);
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-
 dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-
 dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
- 40 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-
 dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-
 metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
- 45 (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-
 metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-
 4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
- 50 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-
 fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-
 metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
- 55 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-
 dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-
 10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
- 60 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-
 fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10S,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-
 metil-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona;
- 65 trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-
 metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-[4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-
 diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(10R,14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-
 1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;

bis-trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-*N*'-hidroxil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboximidamida y trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-2-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.

5 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i de caliceína plasmática o de factor Xla $\leq 10 \mu\text{M}$.

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

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i de caliceína plasmática o de factor Xla $\leq 0,5 \mu\text{M}$.

15 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i de caliceína plasmática o de factor Xla $\leq 0,1 \mu\text{M}$.

20 II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

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

25 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.

30 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.

35 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 producto intermedio para fabricar un compuesto de la presente invención.

40 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 el agente o agentes terapéuticos adicionales son un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos. Preferentemente, el agente o agentes terapéuticos adicionales son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de los mismos.

45 En otra realización, la presente divulgación desvela 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.

50 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.

55 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.

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

65 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, eribaxabán, un agente anticoagulante, un agente

- antiplaquetario, un agente inhibidor de trombina, tal como dabigatrán, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobán, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatrán, desulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Preferentemente, el agente o agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de los mismos.
- 10 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 a consecuencia de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis.
- 15 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 de dificultad respiratoria aguda y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, por separado o secuencial, en terapia.
- 35 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, por separado o secuencial, en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.
- 40 La presente invención se puede llevar a cabo en otras formas específicas sin alejarse de su esencia o atributos esenciales. 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 considerarse conjuntamente 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.
- 45
- 50

III. QUÍMICA

- A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o un nombre químicos dados 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 alcance 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. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o E y Z) de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma
- 55
- 60
- 65

libre como las sales de estos productos finales están dentro del ámbito de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

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

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

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

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileo), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C_{1-C6}" 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 "coalquilo" o "coalquileo", se pretende indicar un enlace directo. "Alquilo" también incluye deuteroalquilo tal como CD₃.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración tanto lineal como 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 alquenileno), pretende incluir grupos alquino C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquino 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 a 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 deuteroalquilo tal como OCD₃. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal 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 análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono

unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

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

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

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

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

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

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

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

El término "aminosulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -SO₂NH₂.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 50 El término "dialquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a NR₂, en donde cada R es un grupo alquilo. Los dos grupos alquilo son iguales o diferentes.

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

- 55 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.

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

- 60 El término "carbonilo" se refiere a C(=O) o C(O).

El término "carboxi" o "carboxilo" se refiere a C(=O)OH.

- 65 Los términos "carboxi éster" y "oxicarbonilo" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-alqueno, -C(O)O-alqueno sustituido, -C(O)O-alquino, -C(O)O-alquino

sustituido,

-C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido,

-C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterocíclico y -C(O)O-heterocíclico sustituido.

5

El término "aminoacilo" o "amida" o el prefijo "carbamoilo", "carboxamida", "carbamoilo sustituido" o "carboxamida sustituido" se refiere al grupo -C(O)NRR en 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.

10

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

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

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

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

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

25 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).

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

35 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo 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.

40 Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbocicilo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros estable o bicíclico o anillo de hidrocarburo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende incluir "arilo".

50 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. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

55 Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende significar un sistema de anillo heterocíclico 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 el cual está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Son ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

60

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

65

"Ariilo 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 de 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 donde uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, 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, el término "heterociclo", "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" pretende indicar un monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros estable o un anillo heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, en caso de estar definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante 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 en uno de nitrógeno en caso de que el compuesto resultante sea estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalino, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

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

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

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

carbociclo).

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

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

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

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

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

En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→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, después, dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y en cada caso, R se selecciona independientemente entre la definición de R. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

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

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación,

respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo.

5 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 o las sales de amonio cuaternario habituales del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas habituales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales

10 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.

15 Pueden sintetizarse sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se

20 pueden encontrar listas de las sales adecuadas en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia.

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

25

a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

30 b) Bundgaard, H., Capítulo 5: "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, pág. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);

c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); y

e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

35

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 si mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquibencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

40

45

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, UK (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).

50

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 átomos de carbono, por un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

55

60

Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana o

65

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 ejemplares incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Las abreviaturas, como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "RBF" para matraz de fondo redondo, "atm" para atmósfera, "kpa, (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "RCM" para metátesis de cierre de anillo, "sat." 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 espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc o BOC	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
AcOH u HOAc	ácido acético
AlCl ₃	cloruro de aluminio
AIBN	azobisisobutironitrilo
acuoso	ac
BBr ₃	tribromuro de boro
BCl ₃	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-13-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi- <i>N</i> -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	<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DEA	dietilamina

Dess-Martin	1,1,1 -tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-beniziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)
Et ₃ N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro (fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperazina-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
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
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
BH ₄ COOH	formiato amónico
NMM	<i>N</i> -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
i-PrOH o IPA	isopropanol

PS	Poliestireno
ta	temperatura ambiente
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de <i>tetra-n</i> -butilamonio
TBN	nitrito de <i>t</i> -butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
T3P®	anhídrido de ácido propano fosfónico
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
pTsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico

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

5 IV. BIOLOGÍA

Aunque la coagulación sanguínea es esencial para regular la hemostasia de un organismo, también está implicada en muchos procesos patológicos. En la trombosis, un coágulo sanguíneo, o trombo, puede formarse y obstruir la circulación localmente, 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 de nuevo causa isquemia y daño a los órganos. Las enfermedades que surgen a causa de la formación patológica de trombos, se citan en conjunto 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 del vaso, cambios en el flujo de sangre y alteraciones en la composición del compartimento vascular. Estos factores de riesgo se conocen en conjunto como tríada de Virchow. (Colman, R.W. et al., eds., Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, Quinta edición, pág. 853, Lippincott Williams & Wilkins (2006)).

Frecuentemente, 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), frecuentemente 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 posible lesión quirúrgica de la pared del vaso, así como cambios en la composición de la sangre debido a la respuesta de fase aguda relacionada con la cirugía. Otro ejemplo del 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. Como factores de riesgo bien conocidos en este entorno se incluyen la edad, pertenecer al género masculino, la hipertensión, la diabetes mellitus, las alteraciones lipídicas y la obesidad.

Los agentes antitrombóticos también están indicados para la prevención secundaria, después de un episodio trombótico inicial. Por ejemplo, pacientes con mutaciones en el factor V (también conocido como factor V Leiden) y factores de riesgo adicionales (p. ej., embarazo), se dosifican con anticoagulantes para prevenir la recurrencia de la trombosis venosa. Otro ejemplo conlleva la prevención secundaria de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio agudo o síndrome coronario agudo. En un entorno clínico, para prevenir un segundo acontecimiento trombótico, puede usarse una combinación de aspirina y clopidogrel (u otras tienopiridinas).

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 se tratan 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 una regresión de la patología debido a que se cambia el equilibrio entre factores protrombóticos y las rutas 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 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 mucho en la prevención primaria y secundaria (es decir, profilaxis o reducción del riesgo) de trastornos tromboembólicos, así como en el tratamiento de un proceso trombótico

preexistente. Los fármacos que inhiben la coagulación sanguínea, o anticoagulantes, son "agentes cruciales para la prevención y el tratamiento de trastornos tromboembólicos" (Hirsh, J. et al., *Blood*, 105:453-463 (2005)).

5 Una forma alternativa de iniciar la coagulación es operatoria, cuando la sangre se expone 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 del factor XII a la superficie 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 diversas proteínas diana, incluyendo la precalicreína plasmática y el factor XI. La calicreína plasmática en su forma activa también activa al factor XII, lo que ocasiona una amplificación de la activación por contacto. Como alternativa, la serina proteasa proilcarboxipeptidasa puede activar a la calicreína plasmática en complejo con el cininógeno de alto 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 rutas fibrinolíticas, del complemento, cininógeno/cinina y otras rutas humorales y celulares (para 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 se confirma a través del fenotipo de ratones con deficiencia del factor XII. Más específicamente, los ratones con deficiencia del factor XII estaban protegidos frente a la oclusión vascular trombótica en diversos modelos de trombosis, así como en modelos de ictus y el fenotipo de los ratones con deficiencia del factor XII era idéntico al de los ratones con deficiencia del factor XI (Renne et al., *J. Exp. Med.*, 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., *J. Exp. Med.*, 203:513-518 (2006)). El hecho de que el factor XI se encuentre aguas abajo del factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de los ratones con deficiencia de XII y XI, sugiere que el sistema de activación por contacto podría tener un papel crucial en la activación del factor XI *in vivo*.

El factor XI es un zimógeno de una serina proteasa similar a la tripsina y está presente en el plasma a una concentración relativamente baja. La activación proteolítica en un enlace R369-I370 interno proporciona una cadena pesada (369 aminoácidos) y una cadena ligera (238 aminoácidos). Esta última contiene una tríada catalítica típica similar a la tripsina (H413, D464 y S557). Se cree que la activación del factor XI por la trombina se produce en superficies con carga negativa, más probablemente en la superficie de 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. (Galani, 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, siglas del inglés *thrombin activated fibrinolysis inhibitor*), una carboxipeptidasa plasmática que escinde 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, siglas del inglés *tissue-type plasminogen activator*). En presencia de anticuerpos contra FXIa, puede producirse más rápidamente la lisis del coágulo independientemente de la concentración de TAFI en plasma. (Bouma, B.N. et al., *Thromb. Res.*, 101:329-354 (2001)). Por tanto, se espera que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y profibrinolíticos.

Se obtienen pruebas adicionales procedentes de los efectos antitromboembólicos del uso como diana del factor XI de 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. Pathol.*, 158:469-479 (2001)). Además, anticuerpos de babuino, con reacción cruzada, bloqueantes de la función contra el factor XI humano, protegen contra la trombosis de derivación arteriovenosa de babuino (Gruber et al., *Blood*, 102:953-955 (2003)). En la Publicación de Estados Unidos n.º 2004/0180855 A1 publicada, también se han desvelado pruebas de un efecto antitrombótico de inhibidores de molécula pequeña del factor XIa. Tomados 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 del gen del factor XI que provocan deficiencia del factor XI (hemofilia C) dan lugar únicamente a una diátesis hemorrágica de leve a moderada caracterizada principalmente por una hemorragia posoperatoria o postraumática, pero rara vez hemorragia espontánea. La hemorragia posoperatoria 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 casualmente por una prolongación preoperatoria de la aPTT (sistema intrínseco) sin ningún antecedente de hemorragia.

La mayor seguridad en la inhibición de XIa como terapia anticoagulante se confirma 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 hemorragia espontánea. La aPTT (sistema intrínseco) se prolonga de un modo dependiente de la dosis del gen. Curiosamente, incluso después de una estimulación intensa del sistema de coagulación (transección de la cola), el tiempo de hemorragia no se prolonga significativamente en comparación con el de hermanos de camada de tipo silvestre y heterocigotos. (Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997)). Tomadas 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 de miocardio agudo (AMI, siglas del inglés *acute myocardial infarction*), aproximadamente el 25 % de los pacientes tuvo valores por encima del intervalo normal superior de ELISA complejo. Este estudio puede interpretarse como una prueba de que al menos en una subpoblación de pacientes con AMI, la activación del factor XI contribuye a la formación de trombina (Minnema, M.C. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000)). Un segundo estudio establece una correlación positiva entre el alcance de la arterioesclerosis coronaria y el factor XIa en complejo con alfa 1 antitripsina (Murakami, T. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113 (1995)). En otro estudio, se asociaron 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 que tengan actividad mejorada en ensayos de coagulación *in vitro*, en comparación con inhibidores de serina proteasa conocidos, tales como el ensayo 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 inhibidores de serina proteasa conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplos y que 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 disminuyen la posibilidad de que se presenten efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) factores que mejoran los costes o la viabilidad 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., *European Journal of Pharmacology*, 167-174 (2007)). Además, se observó que la prolongación *in vitro* de la aPTT por 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 sustituto para determinar la eficacia *in vivo*. Se ha demostrado en estudios preclínicos y clínicos que el uso de oligonucleótidos antisentido (ASO, *antisense oligonucleotides*) del FXI es eficaz en diversos modelos de trombosis venosa y arterial, de un modo comparable a la warfarina o a la enoxaparina sin aumentar la hemorragia (Bueller et al., DOI: 10.1056/NEJMoa1405760 (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" incluye el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (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 aumentan el riesgo o que padecen una patología clínica en comparación con la población general. Para el 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 una patología en un paciente que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la profilaxis secundaria se define como minimizar o reducir el riesgo de recurrencia o de una segunda aparición de la misma patología clínica o una similar.

Como se usa en el presente documento, "prevención" incluye el tratamiento preventivo de una patología subclínica

en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigida a reducir la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basándose en factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer una patología clínica en comparación con la población general.

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

10 "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención, que es eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir el factor XIa y/o la calicreína plasmática y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea.

15 El término "trombosis", como se usa en el presente documento, se refiere a la formación o presencia de un trombo (en plural, trombos); a la 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 la corriente sanguínea ha transportado hasta su sitio de anclaje. El término "tromboembolia", como se usa en el presente documento, se refiere a la obstrucción de un vaso
20 sanguíneo con 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).

25 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", como se usa en el presente documento, también incluye trastornos específicos seleccionados, pero sin limitación, entre 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 a consecuencia 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.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto según la invención o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de 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 a consecuencia de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización de la presente invención, el trastorno tromboembólico se selecciona de síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa, fibrilación auricular y trombosis a consecuencia de implantes y dispositivos médicos.

55 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto según la invención o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de 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 a consecuencia de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización
60 de la presente invención, el trastorno tromboembólico se selecciona de síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa y trombosis a consecuencia de implantes y dispositivos médicos.

65 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto según la invención o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de 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 a consecuencia de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización de la presente invención, el trastorno tromboembólico se selecciona de síndrome coronario agudo, ictus, fibrilación auricular y trombosis venosa.

El término "ictus", como se usa en el presente documento, se refiere al accidente cerebrovascular embólico o accidente cerebrovascular aterotrombótico que surge de trombosis oclusiva en la arteria carótida común, carótida interna o arterias intracerebrales.

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

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

De manera similar, la fibrilación auricular se asocia con frecuencia a 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 varias anomalías cardíacas, así como tirotoxicosis.

La diabetes mellitus se asocia frecuentemente a la ateroesclerosis y a los trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la diabetes mellitus 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 rutas anticoagulantes o fibrinolíticas.

La trombosis se ha asociado a 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 a trombosis en los hombres son, cáncer de próstata, colorrectal, de cerebro y pulmón, y en las mujeres cáncer de mama, de ovario y de pulmón. La tasa de tromboembolia venosa (VTE, *venous thromboembolism*) 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 indicados a continuación: i) el estadio del cáncer (es decir, la presencia de metástasis), ii) la presencia de catéteres en la vena central, iii) la cirugía y las terapias contra el cáncer, incluida la quimioterapia, y iv) las hormonas y los fármacos antiangiogénicos. Por lo tanto, es una práctica clínica habitual administrar heparina o heparina de bajo peso molecular a los pacientes con tumores avanzados para prevenir los trastornos tromboembólicos. La FDA ha aprobado diversos preparados de heparina de bajo peso molecular para estas indicaciones.

Principalmente, hay tres situaciones clínicas cuando se tiene en cuenta la prevención de la VTE en un paciente con cáncer: (i) el paciente está postrado en cama 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, *Unfractionated Heparin*) 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, refluclán (Berlex) 0,0000001 M, base TRIS 0,05 M y PEG 8000 al 0,5 % a un pH de 7,4. Para inhibir pequeñas cantidades de trombina en las preparaciones comerciales de factor IXa humano se añadió refluclán. Las determinaciones se efectuaron usando factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración final de ensayo de 20-100 nM y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefafluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph¹Gly-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 (γ -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 permitiendo que la proteasa reaccionara con el sustrato en presencia del 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 :

$$(V_{m\acute{a}x} * S) / (K_m + S);$$

$(v_o - v_s) / v_s = I / (K_{yo}(1 + S / K_{metro}))$ 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;

$V_{m\acute{a}x}$ es la velocidad de reacción máxima;

I es la concentración del inhibidor;

A es la actividad mínima restante (normalmente bloqueada a 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 posibles sitios de unión al inhibidor;
 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
 5 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.

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

20 Los tiempos de coagulación se determinan usando plasma humano normal citrado así como plasma obtenido de diversas 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-
 25 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.

30 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 ACTIN® (0,05 ml) al plasma y se incuba durante un periodo adicional de 2 a 5 minutos. Se añade cloruro de calcio (25 mM, 0,05 ml) a la reacción para que se inicie la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade cloruro de calcio hasta que se detecta un coágulo.

35 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 (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.

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

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

50 Los ejemplos desvelados a continuación se analizaron en el ensayo de factor XIa descrito anteriormente y se descubrió 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).

55 Los ejemplos desvelados a continuación se analizaron en el ensayo de calicreína plasmática descrito 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*

60 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*.

65 a. Modelo de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente (ECAT, siglas del inglés *Electrically-induced Carotid Artery Thrombosis*) *in vivo*

En este estudio puede usarse el modelo ECAT de conejo descrito por Wong et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 295:212-218 (2000)). Ratones macho, blancos, de Nueva Zelanda, se anestesian con ketamina (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. Para monitorizar el flujo sanguíneo, se coloca una sonda de flujo electromagnético en un segmento de una arteria carótida. Se administrarán los agentes de ensayo o vehículo (i.v., i.p., s.c. o por vía oral) antes o después del inicio de la trombosis. El tratamiento farmacológico antes de iniciar la trombosis se usa para modelar la capacidad de los agentes de ensayo para prevenir y reducir el riesgo de formación de trombos, mientras que la dosificación después del inicio se usa para modelar la capacidad para tratar una enfermedad trombótica existente. La formación del trombo se induce mediante estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 min a 4 mA usando un electrodo bipolar externo de acero inoxidable. El flujo sanguíneo de la arteria carótida se mide de manera continua durante un periodo de 90 min para monitorizar la oclusión inducida por el trombo. Se calcula el flujo sanguíneo carotídeo a lo largo de 90 min mediante la regla trapezoidal. Después, se determina el flujo carotídeo medio a lo largo de 90 min convirtiendo el flujo carotídeo a lo largo de 90 min en el porcentaje del flujo sanguíneo carotídeo total de control, que podría ser el resultado en caso de haberse mantenido el flujo sanguíneo continuo durante 90 min. Las DE₅₀ (dosis que aumentó el flujo carotídeo medio a lo largo de 90 min al 50 % del control) de los compuestos se estiman mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de E_{máx} sigmoideal de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

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

En este estudio puede usarse el modelo de derivación AV en conejos, descrito por Wong et al. (Wong, P.C. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 292:351-357 (2000)). Ratones macho, blancos, de Nueva Zelanda, se anestesian con ketamina (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. La arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral se aíslan y se cateterizan. 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 DI₅₀ (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} sigmoideal de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

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

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

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

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las que incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas las

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 de la práctica farmacéutica convencional.

5 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 suministrar 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 de las formas farmacéuticas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan según diversos factores que están dentro del alcance de los expertos habituales en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se vaya a formular; el sujeto al cual se va a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirigen. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir diversos principios y aditivos diferentes además del agente activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos 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, 18ª edición (1990).

El régimen de dosificación de 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, la 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 puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco que es necesaria para prevenir, contrarrestar o detener la evolución del trastorno tromboembólico.

Como orientación 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 proporcionarse de manera continua o intermitente. Además, la formulación puede desarrollarse para el suministro intramuscular y subcutáneo que garantiza una liberación gradual del principio farmacéuticamente activo. En una realización, la composición farmacéutica es una formulación sólida, por ejemplo, una composición secada por pulverización, 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 suministro transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a largo del régimen de dosificación.

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

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte 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, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, en la mezcla también se pueden incorporar agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados. 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 xantana y similares.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro en 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.

10 Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también a polímeros adecuados como vehículos farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol 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, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos. Las dispersiones sólidas también se denominan dispersiones en estado sólido. En algunas realizaciones, se formula cualquier compuesto descrito en el presente documento en forma de una dispersión secada por pulverización (SDD, siglas del inglés *spray dried dispersion*). 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 pulverización. El disolvente se evapora rápidamente de las microgotas, solidificando rápidamente la mezcla de polímero y fármaco, atrapando el fármaco en forma amorfa en forma de una dispersión molecular amorfa.

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

30 Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y transportadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Para elaborar comprimidos compactados pueden usarse diluyentes similares. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o con una película para ocultar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o pueden tener un recubrimiento entérico para la disgregación selectiva en el tubo digestivo.

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

40 En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, solución acuosa de dextrosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como, bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, 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.

50 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.

60 En los casos donde los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, de manera orientativa, una dosis diaria puede ser normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 miligramos 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, cuando la dosis habitual del agente trombolítico se administra sola, 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 la posibilidad de que se produzca una interacción química entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan 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, no solo es posible minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tubo digestivo de tal forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino en el intestino. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida a lo largo del tubo digestivo y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida también puede recubrirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produzca 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 en formas separadas pero a la vez de la misma manera, 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 uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre abridores de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de los intercambiadores de sodio-hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, 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 antivíricos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores del colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico y agentes que imitan el preconditionamiento isquémico y/o el aturdimiento miocárdico o una combinación de los mismos.

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, sulfinpirazona, 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 vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado entre inhibidores de I_{Kur} , un anticoagulante seleccionado entre inhibidores de trombina, activadores de antitrombina-III, activadores de cofactor II de heparina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de caliceína, antagonistas del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa e inhibidores del factor Xa o un agente antiplaquetario

seleccionado entre bloqueantes de GPIIb/IIIa, bloqueantes de GPIb/IX, antagonistas del receptor 1 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 fosfodiesterasa III, antagonistas del receptor P2Y₁, 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 el agente o 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 a diferentes momentos. Por tanto, cada componente puede administrarse por separado pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

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

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 en el comercio, por ejemplo, LOVENOX®), pentasacárido sintético, inhibidores de trombina de acción directa, incluyendo hirudina y argatrobán, así como otros inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (por ejemplo, ARIXTRA®, apixabán, rivaroxabán, LY-517717, DU-176b, DX-9065a y los divulgados en los documentos WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919 y WO 00/076970), inhibidores del factor XIa e inhibidores de TAFI y PAI-1 activados conocidos en la técnica.

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de 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 diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos, tales como acetaminofeno, aspirina, codeína, diclofenaco, doxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfinpirazona, 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 plaquetas adecuados, incluyen antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatida, abciximab e integrelina), antagonistas del receptor de tromboxano A2 (por ejemplo, ifetrobán), inhibidores de 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, SCH-205831) y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, son antagonistas del receptor de ADP (adenosín difosfato), preferentemente, antagonistas de los receptores purinérgicos P2Y₁ y P2Y₁₂, prefiriéndose especialmente P2Y₁₂. Los antagonistas del receptor P2Y₁₂ preferidos incluyen clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor y cangrelor y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La ticlopidina y el clopidogrel son también compuestos preferidos ya que se sabe que, cuando se usan, son menos dañinos que la aspirina en el tubo digestivo. El clopidogrel es un agente aún más preferido.

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

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

tales como derivados C-terminales de ácido α -aminoborónico de la lisina, ornitina, arginina, homoarginina y los correspondientes análogos de isotiouonio 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 hirulogos, tales como disulfatohirudina.

5 La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), como se usa en el presente documento, indica agentes que causan la lisis de coágulos sanguíneos (trombos). Dichos agentes incluyen activador de plasminógeno tisular (TPA, natural o recombinante) y formas modificadas del mismo, anistreplasa, urocinasa, estreptocinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de la trombina, 10 inhibidores de los factores IXa, Xa y XIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores de inhibidores del activador de plasminógeno tisular), inhibidores de TAFI activado, inhibidores de alfa-2-antiplasmina y complejo de plasminógeno anisoilado-activador de estreptocinasa, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término anistreplasa, como se usa en el presente documento, se refiere al 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 usa en el presente documento, pretende indicar urocinasa de cadena 15 doble o sencilla, 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 20 ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y otras estatinas), moduladores de la actividad de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (por ejemplo, HOE-402, inhibidores de PCSK9), secuestrantes de ácido biliar (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico o derivados del mismo (por ejemplo, NIASPAN®), moduladores de GPR109B (receptor del ácido nicotínico), derivados de ácido fenofibrato (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y otros moduladores de los 25 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 30 mezclas de los mismos, acil coenzima A: inhibidores de la colesterol 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®), 35 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).

40 Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con inhibidores de la guanilato ciclasa soluble, inhibidores de quimasa, inhibidores de ROMK, 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, 45 como un patrón o control de calidad, en pruebas o ensayos que impliquen la inhibición de trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o 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 calicreína plasmática. XIa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto garantizaría al investigador 50 que el ensayo 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 nuevos ensayos o protocolos, podrían usarse compuestos según la presente invención para analizar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos diagnósticos que implican trombina, 55 Factor VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática. Por ejemplo, la presencia de trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína plasmática en una muestra desconocida, podría determinarse añadiendo el sustrato cromogénico relevante, por ejemplo S2366 para el factor XIa, a una serie de soluciones que contienen la 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, 60 podría llegarse a la conclusión de que estaba presente el factor XIa.

Los compuestos extremadamente fuertes y selectivos de la presente invención, aquellos que tienen valores de K menores o iguales a 0,001 μ M frente a la proteasa diana y mayores o iguales a 0,1 μ M contra las otras proteasas, también pueden usarse en ensayos diagnósticos que implican la cuantificación de la trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, 65 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 fuerte 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 la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio (como se ha definido anteriormente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido anteriormente) 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 recipiente significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

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

El segundo recipiente es uno que se usa 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, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede fijarse físicamente en el exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de fijación o puede introducirse en el segundo recipiente sin ningún medio físico de fijación con el 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 con cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de fijación. Como alternativa, puede estar contiguo o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente fijado.

El prospecto es un sello, una etiqueta, un marcador, etc. que enumera información relacionada con la composición farmacéutica localizada en el primer recipiente. La información enumerada, normalmente la determinará el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en la que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos). 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, cartulina, papel de aluminio, papel o plástico adhesivo posterior, etc.) en el cual se ha plasmado (por ejemplo, impreso o aplicado) la información deseada.

Otras características de la invención serán obvias en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones ejemplares que se ofrecen para ilustrar la invención y que no pretenden limitarla. Los siguientes ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos desvelados en el presente documento.

VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

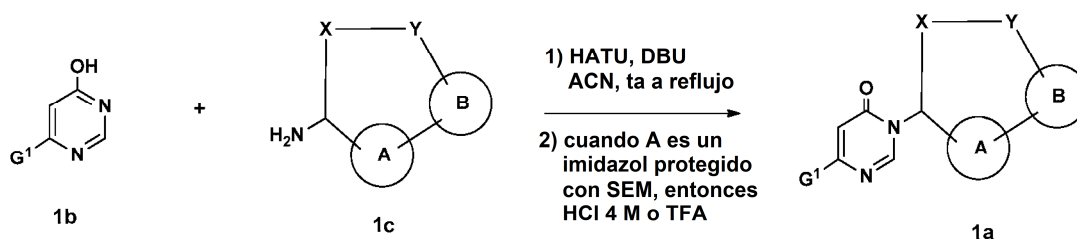
Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por cualquier método disponible para los expertos en la materia de la química orgánica (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). A continuación se describen esquemas de síntesis generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la técnica puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia diferentes métodos 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 mediante separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos, dando productos enantioméricamente enriquecidos. Éstas 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 la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos

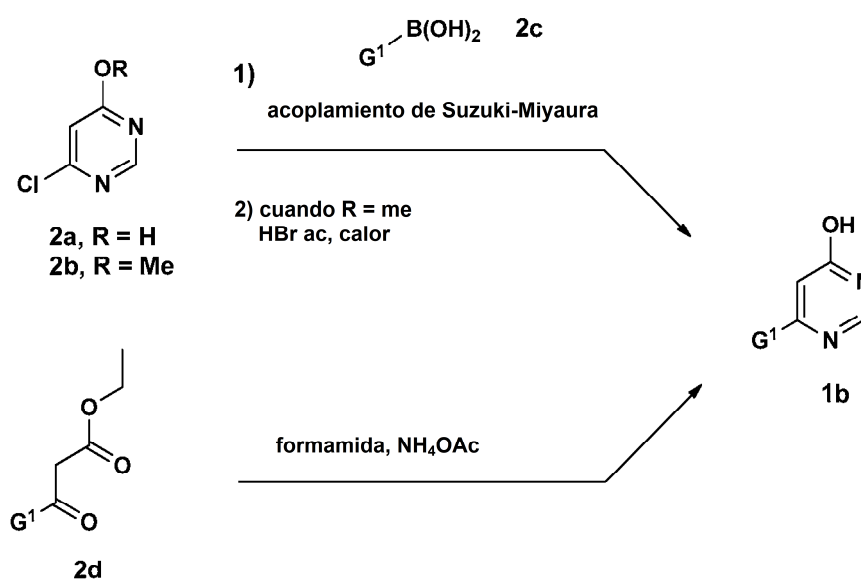
- descritos más adelante, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la materia de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención.
- 10 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, 4ª edición, Wiley-Interscience (2006)).
- 15 Los compuestos representativos de pirimidinona **1a** de esta invención se pueden preparar como se describe en el Esquema 1. Usando un procedimiento modificado descrito por Xiao (Organic Letters, 11: 1421 (2009)), los derivados de pirimidin-4-ol **1b** adecuadamente sustituidos pueden acoplarse con una macrociclo amina **1c** apropiadamente sustituida en presencia de HATU y DBU en un disolvente, tal como CH₃CN para proporcionar los compuestos de pirimidinona **1a**. Cuando el anillo A es un anillo de imidazol protegido con SEM, se usa una etapa de desprotección adicional empleando HCl 4 N en dioxano o TFA en DCM para proporcionar compuestos de esta invención.
- 20

Esquema 1



- El Esquema 2 describe la síntesis de derivados de pirimidin-4-ol **1b** adecuadamente sustituidos. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 6-cloropirimidin-4-ol (**2a**) y un ácido arilborónico o éster **2c** apropiadamente sustituido en presencia de una base como la base de Hunig o el fosfato de potasio 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 **1b**. Como alternativa, cuando se usa 4-cloro-6-metoxipirimidina **2b**, se requiere una etapa de desprotección adicional, que emplea HBr acuoso a temperaturas elevadas, para proporcionar derivados de pirimidin-4-ol **1b**.
- 25
- 30

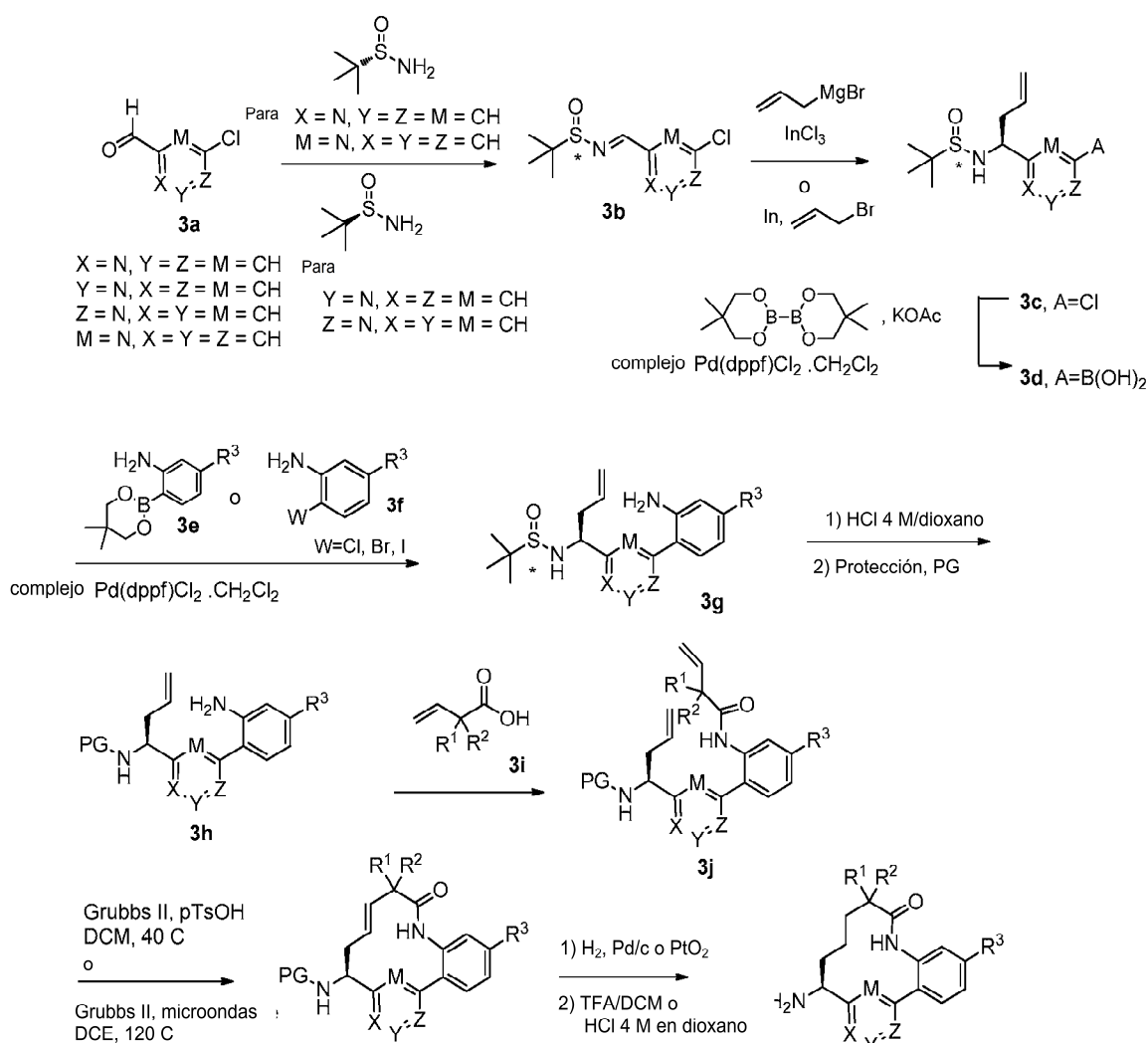
Esquema 2



Los intermedios para la preparación de compuestos de la presente invención en los que el anillo A es un heterociclo de 6 miembros (por ejemplo, piridina) pueden derivarse de aldehídos **3a** apropiadamente sustituidos de acuerdo con

el método general descrito en el Esquema 3. La condensación de aldehído **3a** (X = N) preparado de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Negi (Synthesis, 991 (1996)), con (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida en presencia de sulfato de cobre anhidro o carbonato de cesio en un disolvente, tal como DCM da la sulfinimina **3b** (Ellman, J., J. Org. Chem., 64:1278 (1999)). Usando un procedimiento modificado descrito por Kuduk (Tetrahedron Letters, 45:6641 (2004)), reactivos Grignard sustituidos de manera adecuada, por ejemplo bromuro de alilmagnesio, puede añadirse a sulfinimina **3b** para dar una sulfinamida **3c**, en forma de una mezcla de diastereómeros que puede separarse en distintas etapas de la secuencia. La diastereoselectividad para la adición de bromuro de alilmagnesio a sulfinimina **3b** puede mejorarse empleando cloruro de indio (III) de acuerdo con un procedimiento modificado de Xu (Xu, M.-H., Organic Letters, 10(6):1259 (2008)). El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 4-cloropiridina **3c** y un éster o ácido aril borónico **3e** apropiadamente sustituido en presencia de una base tal como fosfato potásico, en una mezcla de disolventes, tales como DMSO y H₂O o DMF, usando un precatalizador, tal como un complejo Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ proporciona **3g**. Como alternativa, el acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre ácido borónico **3d** y un haluro de arilo **3f** apropiadamente sustituido se puede usar para preparar **3g**. La interconversión grupal de protección se puede lograr en dos pasos para dar **3h**. Como alternativa, la interconversión del grupo protector puede tener lugar inicialmente en **3c** seguido por el acoplamiento Suzuki-Miyaura. La anilina **3h** puede después acoplarse con un ácido carboxílico **3i** apropiadamente sustituido usando T3P® y una base, tal como piridina, para dar la amida **3j**. Usando un procedimiento modificado descrito por Lovely (Tetrahedron Letters, 44:1379 (2003)), **3j**, después del pretratamiento con ácido p-toluenosulfónico para formar el ion piridinio, puede ciclarse mediante una metátesis de cierre de anillo usando un catalizador, tal como catalizador Grubbs (II) de segunda generación, en un disolvente adecuado, tal como DCM, DCE o tolueno a temperatura elevada, para dar el macrociclo que contiene piridina **3k**. El alqueno puede reducirse con hidrógeno sobre paladio sobre carbono u óxido de platino, y la posterior desprotección con TFA en DCM o HCl 4 M en dioxano proporciona la amina **3l**. Los compuestos de la fórmula **3l** pueden convertirse a los compuestos en esta invención de acuerdo con el Esquema 1.

Esquema 3



Pueden prepararse macrociclos adicionales que contienen piridina útiles para la síntesis de compuestos de esta invención también de acuerdo con el Esquema 3. En los casos en que el núcleo de piridina es una 4-piridina (Z = N, X = Y = M = CH) en lugar de la 2-piridina (X = N, Y = Z = M = CH), la conversión de **3h** a **3j** puede lograrse fácilmente usando un cloruro de ácido de **3i**. Los métodos para la síntesis de una gran variedad de compuestos de piridina sustituidos útiles como materiales de partida para la preparación de compuestos de la presente invención son bien conocidos en la técnica y se han revisado ampliamente.

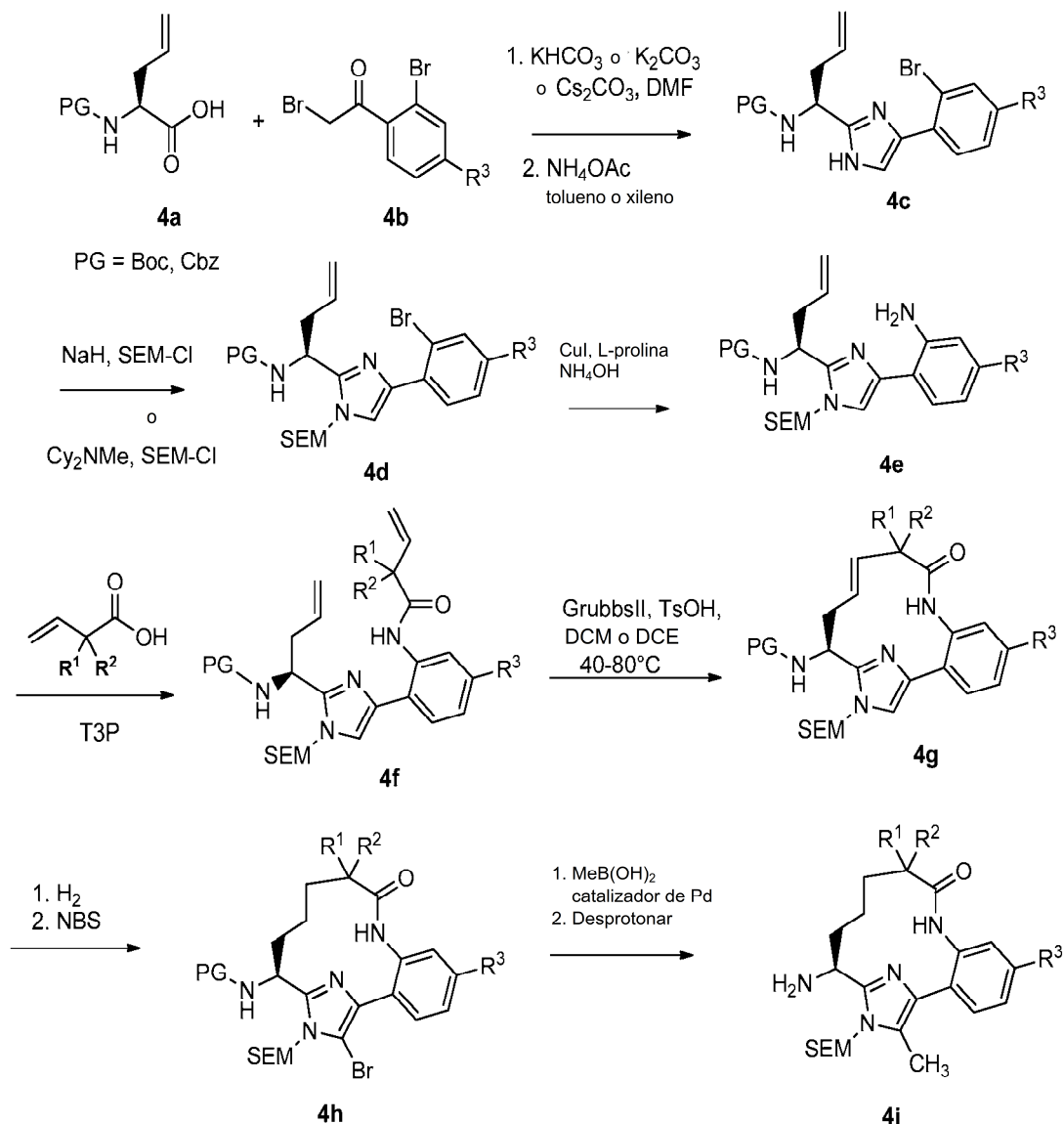
(Para ejemplos de métodos útiles para la preparación de materiales de partida de piridina, véase: Kroehnke, F., *Synthesis*, 1 (1976); Abramovitch, R.A., ed., "Pyridine and Its Derivatives", *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 14 (Sup. 1-4), John Wiley & Sons, Nueva York (1974); Boulton, A.J. et al., eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 2:165-524, Pergamon Press, Nueva York (1984); McKillop, A., ed., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 5:1-300, Pergamon Press, Nueva York (1996)).

En los casos en donde los ácidos borónicos adecuadamente sustituidos no estén disponibles comercialmente, puede adoptarse una modificación a este enfoque en donde el haluro de arilo se somete a un acoplamiento mediado por paladio con una especie de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro o bis(neopentilglicolato)diboro para proporcionar los intermedios de 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano o el 5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborolano correspondientes usando el método de Ishiyama, T. et al. (*J. Org. Chem.*, 60(23):7508-7510 (1995)). Como alternativa, este mismo intermedio puede prepararse por reacción del haluro intermedio con el dialcoxihidrobórano correspondiente como se describe por Murata et al. (*J. Org. Chem.*, 62(19):6458-6459 (1997)). Los intermedios de pinacolato de boro puede usarse en lugar de ácidos borónicos para acoplar los haluros de arilo/heteroarilo o triflatos o el intermedio de pinacolato de boro a los ácidos borónicos. Como alternativa, los ácidos borónicos correspondientes pueden prepararse mediante intercambio de metal-halógeno del haluro de arilo/heteroarilo, inactivando con un reactivo de trialcoxiborato y tratamiento acuoso para proporcionar los ácidos borónicos (Miyaura, N. et al., *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995)).

También se ha observado que el ámbito de la síntesis intermedia puede extenderse adicionalmente al uso de metodología de acoplamiento de Suzuki-Miyaura, puesto que los triflatos o haluros de arilo precursores descritos anteriormente también son precursores para metodologías de acoplamiento cruzado de tipo Stille, Negishi, Hiyama y Kumada (Tsuji, J., *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (2000); Tsuji, J., *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1996)).

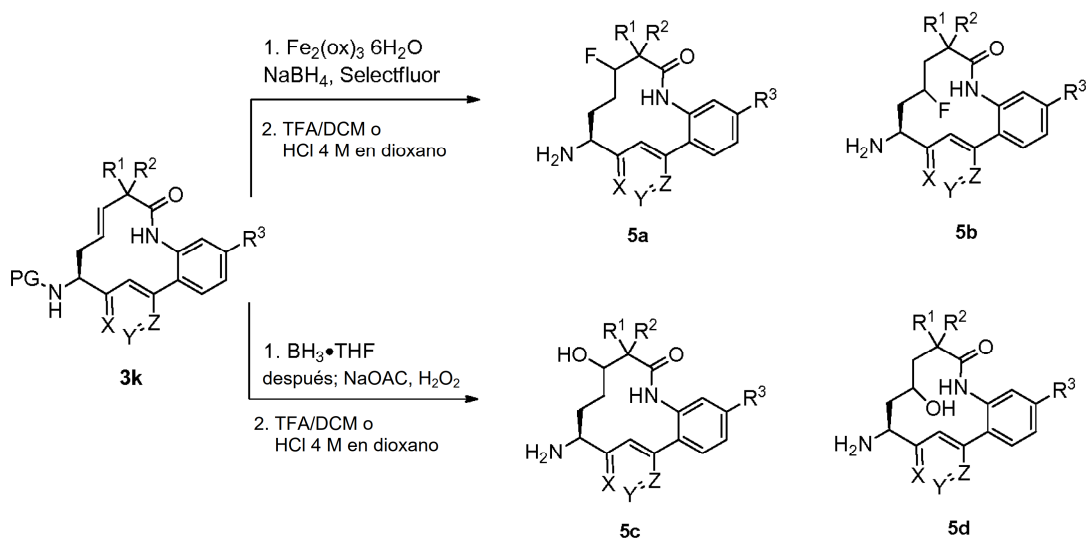
Los intermedios para la preparación de compuestos de la presente invención en los que el anillo A es un anillo de imidazol, se pueden preparar a partir de una alilglicina (**4a**) adecuadamente protegida con *N* de acuerdo con el método general descrito en el Esquema 4 (Contour-Galcerá et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11(5):741-745 (2001)). La condensación de **4a** con una bromoacetofenona (**4b**) adecuadamente sustituida en presencia de una base adecuada como bicarbonato potásico, carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente adecuado, tal como DMF proporciona un intermediario cetoéster que puede ciclarse para proporcionar un imidazol (**4c**) calentando en presencia de acetato de amonio en exceso en un disolvente, tal como tolueno o xileno. Esta última transformación se puede llevar a cabo convenientemente a pequeña escala a 160 °C en un reactor de microondas o en una escala mayor al refluir la mezcla mientras se elimina el agua a través de una trampa Dean-Stark. El intermedio de imidazol resultante (**4c**) se protege después mediante tratamiento con SEM-Cl en presencia de una base, tal como hidruro sódico o dicitohexilmetilamina en un disolvente, tal como THF o DCM. El bromuro de arilo resultante (**4d**) se convierte después en la anilina correspondiente (**4e**) calentándolo en un recipiente sellado con exceso de hidróxido de amonio, en presencia de yoduro de cobre, una base, tal como carbonato potásico y una cantidad catalítica de prolina en DMSO como disolvente. La acilación de **4e** con el ácido alquenoico apropiado y un agente de acoplamiento como el reactivo T3P® o BOP, o alternativamente, mediante tratamiento con un cloruro de ácido alquenoico en presencia de una base como TEA, DIPEA o piridina proporciona dieno **4f**, el cual se somete a metátesis de cierre de anillo calentando en solución diluida en presencia de ácido p-toluenosulfónico y catalizador Grubbs de segunda generación en un disolvente adecuado tal como DCM o DCE para proporcionar el macrociclo correspondiente (**4g**). Como alternativa, el RCM puede funcionar en un microondas a temperaturas elevadas sin pTsOH. La reducción del doble enlace seguido de bromación con NBS a temperatura ambiente proporciona **4h**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura con ácido metilborónico o tetrametilstanano y la eliminación del grupo protector (PG), proporciona el intermedio **4i**. El intermedio **4i** puede convertirse en compuestos de la presente invención siguiendo las etapas descritas en el Esquema 1.

Esquema 4



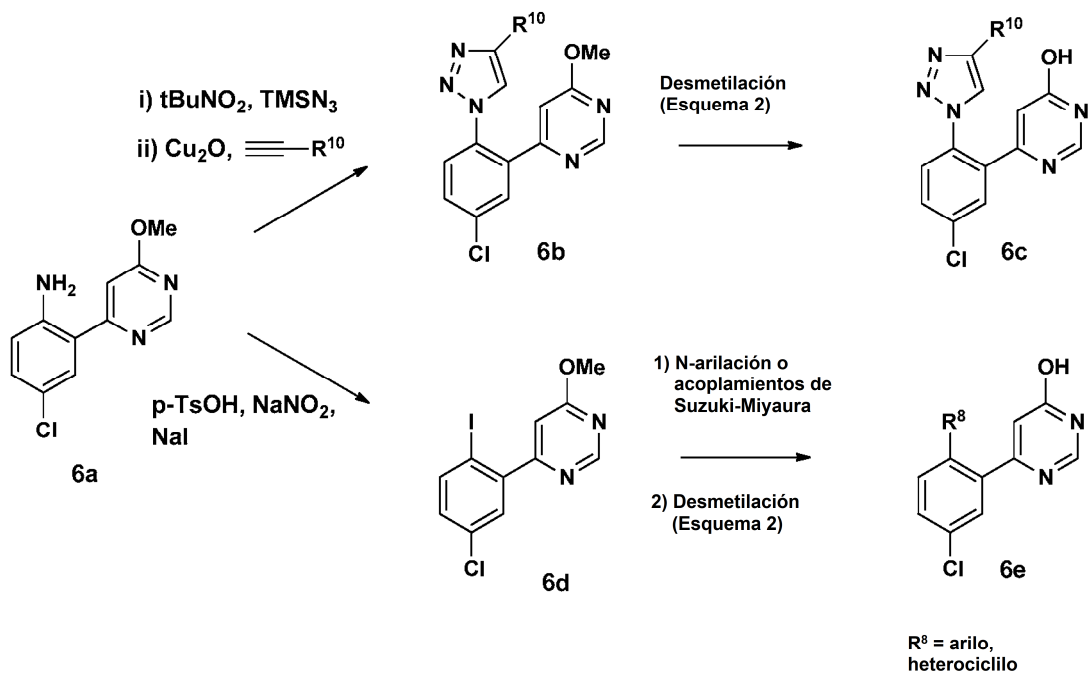
Los intermedios para la preparación de compuestos de la presente invención en donde R¹ o R² son -OH o -F pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 5. La olefina **3k** puede someterse a hidrofluorinación, produciendo hasta cuatro fluoruros de alquilo isoméricos. Después de la separación de los isómeros, la desprotección del grupo protector de amina se logra mediante la acción de TFA o HCl, como se ha mostrado previamente en el Esquema 3. De forma análoga, se puede usar un protocolo de hidrobioración/oxidación para instalar un grupo hidroxilo en R¹ o R². Los intermedios **5a-d** pueden elaborarse para compuestos de esta invención de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 1.

Esquema 5



El Esquema 6 describe la síntesis de derivados de pirimidin-4-ol adecuadamente sustituidos en donde G^1 es un fenilo sustituido. La anilina **6a** se puede convertir en un triazol **6b** adecuadamente sustituido en una secuencia de dos etapas de un recipiente. Específicamente, la anilina **6a** se convierte en arilazida *in situ* seguido de cicloadición con un alquino adecuadamente sustituido en presencia de un catalizador de cobre, tal como Cu_2O , para proporcionar **6b**. La desmetilación de **6b** de acuerdo con el Esquema 2 proporciona los derivados de pirimidin-4-ol **6c**. Cuando R^{10} es un grupo trimetilsililo, el resto sililo puede convertirse en un cloruro a temperatura elevada con NCS en presencia de gel de sílice. La anilina **6a** se puede convertir en el yoduro **6d** con p-TsOH, NaNO_2 y NaI. Someter al yoduro **6d** a varios acoplamientos de N-arilación o Suzuki-Miyaura, seguido de la desmetilación de acuerdo con el Esquema 2, proporciona derivados de pirimidin-4-ol adicionales **6e**.

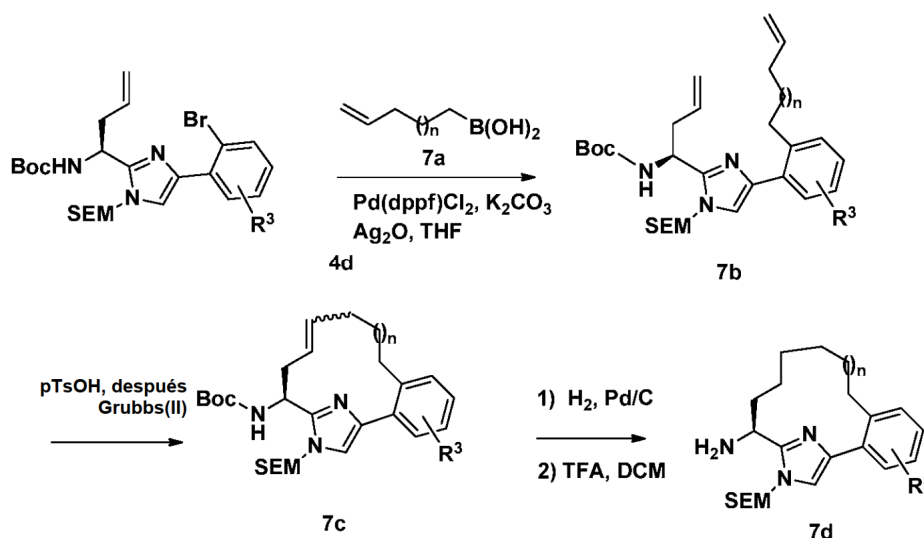
Esquema 6



Los macrociclos que contienen imidazol de esta invención en los que Y es $-\text{CH}_2-$ se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 7. Acoplamiento Suzuki-Miyaura entre **4d**, preparado como se describe en el Esquema 4, y un ácido alquilborónico **7a** adecuadamente sustituido en presencia de óxido de plata (I) y una base, tal como carbonato potásico, usando un precatalizador, tal como un complejo $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, en un disolvente tal como el

tetrahidrofurano a temperaturas elevadas proporciona **7b** (Falck, J.R., Tetrahedron Letters, 42:7213 (2001)). Usando un procedimiento modificado descrito por Lovely (Tetrahedron Letters, 44:1379 (2003)), **7b**, después del pretratamiento con ácido p-toluenosulfónico para formar el ion imidazolio, puede ciclarse mediante metátesis de cierre de anillo usando un catalizador, tal como Grubbs II, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, dicloroetano o tolueno a temperatura elevada, para dar el macrociclo **7c** que contiene imidazol como una mezcla de isómeros de olefina. El alqueno **7c** puede reducirse con hidrógeno sobre paladio sobre carbono u óxido de platino y la posterior desprotección como se describió anteriormente proporciona la amina **7d**. La amina **7d** puede convertirse en compuestos de la presente invención siguiendo los pasos descritos en el Esquema 1.

Esquema 7



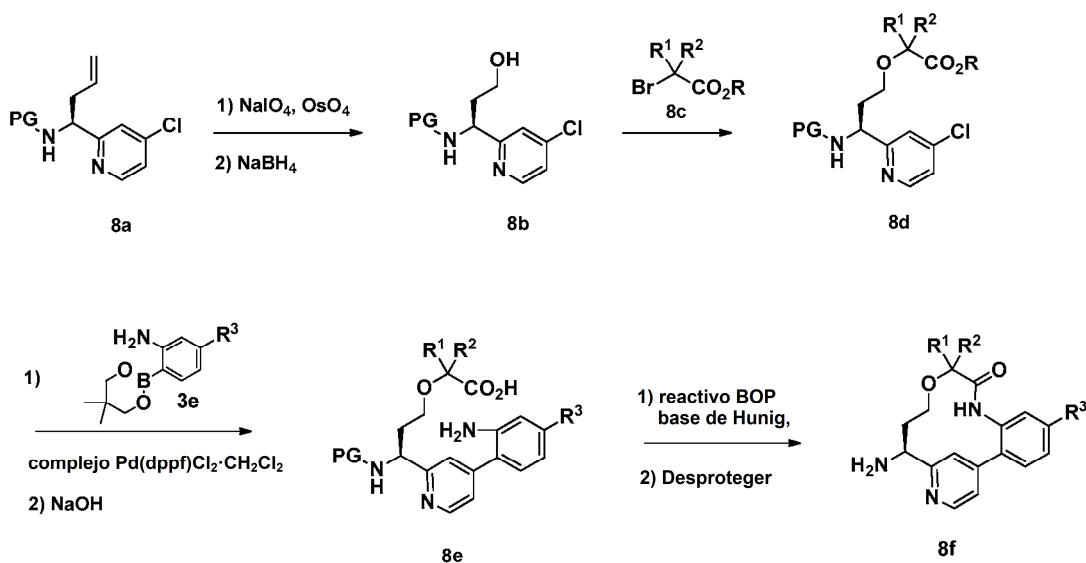
10

Los macrociclos que contienen piridina de esta invención en donde $W = \text{O}$ e $Y = -\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 8. La oxidación de Lemieux del alqueno **8a**, seguida de la reducción del aldehído con NaBH_4 proporcionará el alcohol **8b**. La alquilación del alcohol **8b** con ésteres α -bromo **8c** apropiadamente sustituidos dará **8d**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 4-cloropiridina **8d** y un éster o ácido aril borónico **3e** apropiadamente sustituido en presencia de una base tal como fosfato potásico, en una mezcla de disolventes, tales como DMSO y H_2O o DMF, usando un precatalizador, tal como un complejo $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, proporciona, después de la saponificación, **8e**. La macrolactamización de **8e**, seguida de desprotección, proporciona la amina **8f**. La amina **8f** puede convertirse en compuestos de la presente invención siguiendo los pasos descritos en el Esquema 1.

15

20

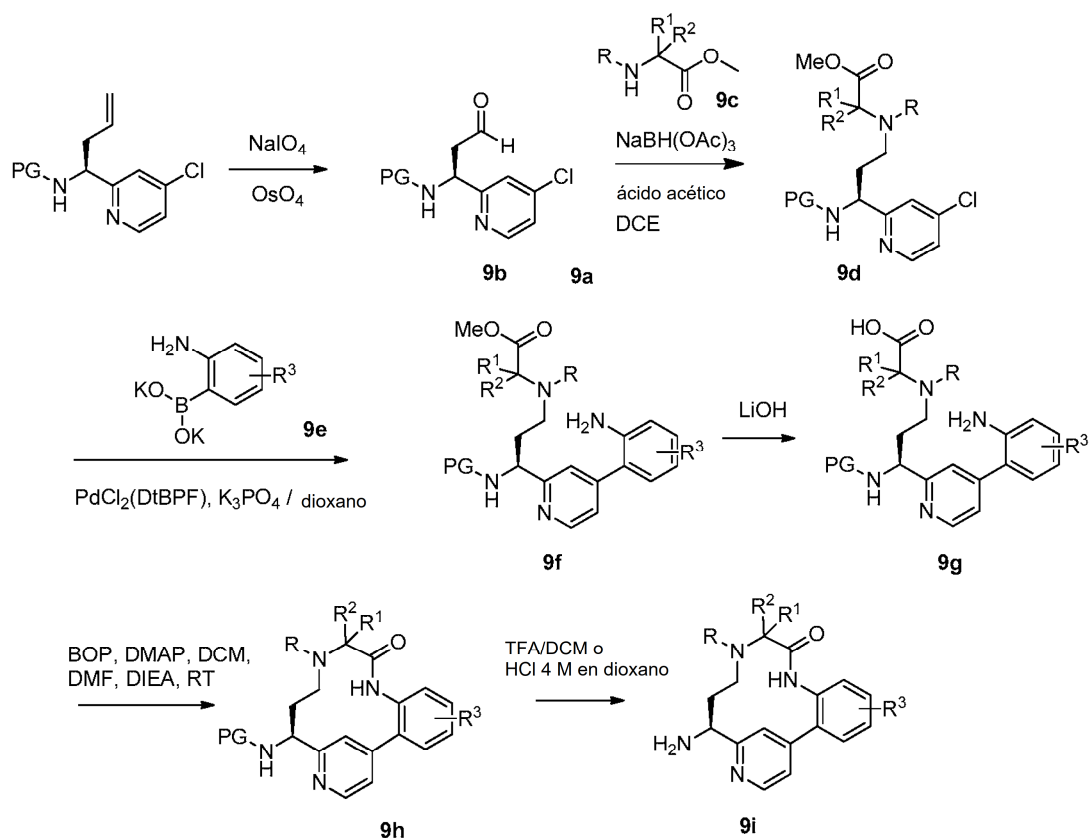
Esquema 8



Los intermedios para la preparación de compuestos de la presente invención en los que el nitrógeno es parte del

5 enlazador se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 9. La olefina **9a** puede oxidarse al aldehído **9b** mediante tetraóxido de osmio y peryodato sódico. La aminación reductora del aldehído **9b** con el aminoéster **9c** proporciona **9d**, que se puede acoplar con boronato sustituido **9e** a través del acoplamiento de Suzuki para dar **9f**. El éster metílico **9f** puede hidrolizarse a ácido **9g**. La macrolactamación se puede lograr a través de BOP y DMAP en condiciones diluidas. El grupo protector de amina se logra por la acción de TFA o HCl, como se ha mostrado previamente en el Esquema 3. El intermedio **9i** puede elaborarse para compuestos de esta invención de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 1.

Esquema 9

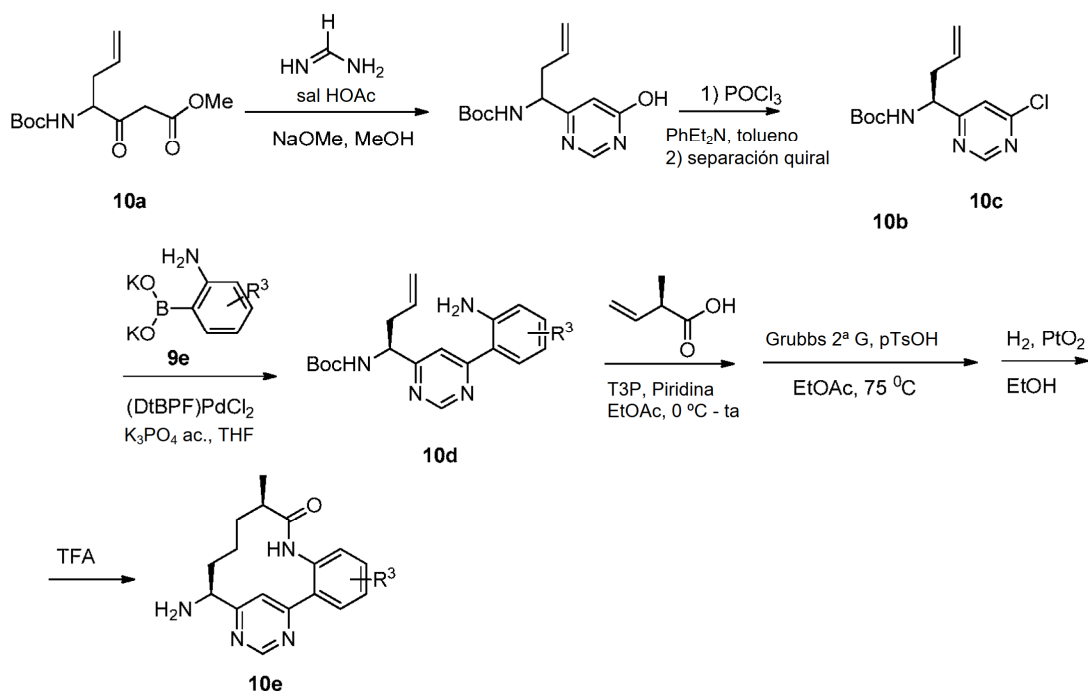


10

Los intermedios para la preparación de compuestos de la presente invención en los que la pirimidina es el anillo A se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 10. El β -cetoéster **10a** se puede convertir en hidroxipirimidina **10b** mediante tratamiento con metanimidamida. Se puede obtener **10c** convirtiendo primero la hidroxipirimidina **10b** en cloropirimidina seguido de separación quiral. La cloropirimidina **10c** se puede acoplar con boronato sustituido **9e** a través del acoplamiento de Suzuki para dar **10d**. El intermedio **10e** se puede obtener a partir de **10d** siguiendo la misma secuencia que se describe en el esquema 3. El intermedio **10e** puede elaborarse para compuestos de esta invención de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 1.

15

Esquema 10



La purificación de intermedios y productos finales se realizó a través de cromatografía ya sea de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó usando cartuchos de SiO₂ preenvasados eluyendo con gradientes de hexanos y EtOAc o DCM y MeOH a menos que se indique lo contrario. La HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo usando columnas C18 eluyendo con gradientes del Disolvente A (agua al 90 %, MeOH al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (agua al 10 %, MeOH al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (agua al 90 %, ACN al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (agua al 10 %, ACN al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (agua al 98 %, ACN al 2 %, TFA al 0,05 %) y Disolvente B (ACN al 98 %, agua al 2 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm) (o) SunFire Prep C18 OBD 5 μ 30x100 mm, 25 min gradiente de B al 0-100 %. A = H₂O/ACN/TFA 90:10:0,1. B = ACN/H₂O/TFA 90:10:0,1.

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

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

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

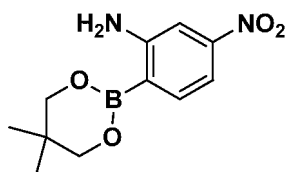
Método C: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a B al 100 %;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

Método X: columna ZORBAX® SB C18 (4,6x75 mm). Se usó una elución de gradiente (2,5 ml/min) de disolvente B al 0-100 % durante 8 min y después disolvente B al 100 % durante 2 min. El disolvente A es (agua al 90 %, MeOH al 10 %, H₃PO₄ al 0,02 %) y el disolvente B es (agua al 10 %, MeOH al 90 %, H₃PO₄ al 0,02 %, UV 220 nm).

Ejemplo 1

Preparación de 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitro-fenilamina

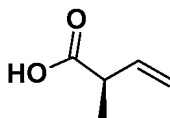
35



5 A un matraz secado al fuego, equipado con un condensador de reflujo, que contiene 2-bromo-5-nitroanilina (10,0 g, 46,1 mmol), bis(neopentilglicolato)diboro (13,01 g, 57,6 mmol), KOAc (13,57 g, 138 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,941 g, 1,152 mmol) se le añadió DMSO (132 ml). La suspensión resultante de color rojo oscuro-pardo se desgasificó con Ar durante 30 min y después, la reacción se calentó a 80 °C. Después de 4 h, la reacción se enfrió a ta. La reacción se vertió lentamente en agua enfriada con hielo vigorosamente agitada (300 ml) para dar una suspensión de color pardo. Después de agitar durante 10 min, la suspensión se filtró para recoger el sólido. El sólido se aclaró con agua (3 x 125 ml), se secó al aire y después se secó al vacío para dar un sólido de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4,36 g de 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitro-fenilamina en forma de un sólido de color naranja. EM (IEN) *m/z*: 183,1 (M-C₅H₈+H)⁺.

Ejemplo 2

15 Preparación de ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico



20 2A. Preparación de (*R*)-4-bencil-3-((*R*)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona

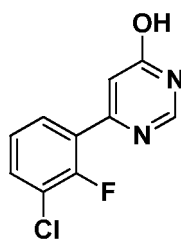
A la solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (5,59 g, 55,9 mmol) y NMM (6,14 ml, 55,9 mmol) en THF (62 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (6,87 ml, 55,9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y se agitó durante ~2 h. En un matraz separado: A la solución de (*R*)-4-benciloxazolidin-2-ona (8,25 g, 46,6 mmol) en THF (126 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota nBuLi 2,5 M en hexano (20,49 ml, 51,2 mmol). Después de 35 min, esta 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-enoil)oxazolidin-2-ona (6,59 g, 55 %) en forma de un 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-enoil)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)⁺.

35 2B. Preparación de ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico

A una solución transparente de (*R*)-4-bencil-3-((*R*)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona (6,05 g, 23,33 mmol) en THF (146 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota H₂O₂ ac. al 30 % (9,53 ml, 93 mmol) seguido de LiOH 2 N (23,33 ml, 46,7 mmol). Después de 30 min, la reacción se interrumpió con 25 ml de Na₂SO₃ s. 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.

Ejemplo 3

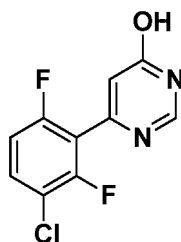
50 Preparación de 6-(3-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol



Un vial de microondas que contenía 6-cloropirimidin-4-ol (0,100 g, 0,766 mmol), ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borónico (0,534 g, 3,06 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0,089 g, 0,077 mmol) se purgó con Ar durante varios min. Después, se añadieron tolueno desgasificado (1,53 ml) y EtOH (1,53 ml) seguido de DIEA (0,54 ml, 3,06 mmol). El vial se tapó y la reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 1 h. La solución resultante, de color naranja, transparente, se dejó enfriar a ta y se formó un precipitado. El sólido de color amarillo se retiró por filtración, aclarándose con 1:1 de tolueno/EtOH. Se formó un precipitado en el filtrado. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con 1: 1 de tolueno/EtOH fría, se secó al aire y se secó al vacío para dar 6-(3-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,0357 g, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 225,1 (M+H)⁺ and 227,1 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,71 (s a, 1H), 8,31 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,87 (ddd, *J*=8,0, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,36 (td, *J*=8,0, 1,1 Hz, 1H), 6,72 (s a, 1H). RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ -117,48.

Ejemplo 4

Preparación de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato



20 4A. Preparación de 4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-metoxipirimidina

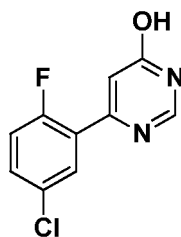
Un matraz que contenía 4-cloro-6-metoxipirimidina (1,0 g, 6,92 mmol), ácido (3-cloro-2,6-difluorofenil)borónico (1,996 g, 10,38 mmol) y un precatalizador XPhos de 2^a generación (0,272 g, 0,346 mmol) se purgó con Ar durante varios min. Después, se añadieron THF desgasificado (13,8 ml) y K₃PO₄ 0,5 M desgasificado (27,7 ml, 13,84 mmol). La mezcla de reacción resultante turbia, de color rosa se agitó vigorosamente a ta. Después de 2 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo de color naranja-pardo que pesaba 1,5 g. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,242 g, rendimiento del 13,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 257,0 (M+H)⁺ and 259,0 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,86 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,17 (td, *J*=9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,08 (m, 1H), 4,07 (s, 3H). RMN ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -115,84 (d, *J*=4,3 Hz), - 116,49 (d, *J*=5,7 Hz).

4B. Preparación de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol

Una solución de color amarillo, transparente, de 4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,240 g, 0,935 mmol) en AcOH (9,35 ml) y HBr al 48 % en agua (5,3 ml, 46,8 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a ta y después se concentró a alto vacío para dar un sólido de color amarillo. Se añadió Et₂O (10 ml) para dar a suspensión. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con Et₂O, se secó al aire y después se secó al vacío para dar 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol (0,258 g, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 243,0 (M+H)⁺ and 245,0 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,77 (td, *J*=8,7, 5,6 Hz, 1H), 7,32 (td, *J*=9,1, 1,7 Hz, 1H), 6,63 (d, *J*=0,6 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ -113,79 (d, *J*=4,3 Hz), - 113,88 (d, *J*=5,7 Hz).

Ejemplo 5

Preparación de 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol



5A. Preparación de 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina

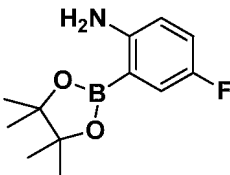
- 5 Un vial de microondas que contenía 4-cloro-6-metoxipirimidina (0,290 g, 2,007 mmol), ácido (5-cloro-2-fluorofenil)borónico (0,35 g, 2,007 mmol) y Na_2CO_3 (0,213 g, 2,007 mmol) en DME (10 ml), EtOH (1,25 ml) y agua (1,25 ml) se purgó con N_2 durante varios min. Después, se añadió un aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,082 g, 0,100 mmol) y el vial se tapó. La reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se concentró para dar un residuo de color naranja pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (400 mg, rendimiento del 84 %) en forma de cristales de color blanco. EM (IEN) m/z : 239,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DCl_3) δ 8,86 (s, 1H), 8,16 (dd, $J=6,7$, 2,8 Hz, 1H), 7,39 (ddd, $J=8,8$, 4,2, 2,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,12 (dd, $J=10,8$, 8,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

15 5B. Preparación de 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol

- Una solución de color amarillo, transparente, de 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (300 mg, 1,257 mmol) en AcOH (12,57 ml) y HBr al 48 % en agua (7 ml, 61,9 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 0,5 h, la reacción se enfrió a ta y se concentró a alto vacío a sequedad. Al residuo se le añadió cuidadosamente NaHCO_3 ac. sat. para dar una suspensión. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua, una pequeña cantidad de acetona y se secó al aire para dar 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (140 mg, rendimiento del 36,5 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 225,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (s a, 1H), 8,33 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J=6,6$, 2,9 Hz, 1H), 7,61 (ddd, $J=6,6$, 4,3, 2,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, $J=11,1$, 8,9 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H).

25 Ejemplo 6

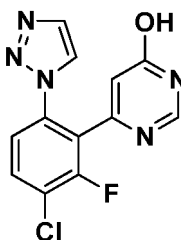
Preparación de 4-fluoro-2-(tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



- 30 Una solución de 2-bromo-4-fluoroanilina (2,08 g, 10,95 mmol) y Et_3N (6,10 ml, 43,8 mmol) en dioxano (40 ml) se burbujeó con N_2 durante 5 min. Después, se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,447 g, 0,547 mmol) seguido de la adición gota a gota de pinacolborano (4,77 ml, 32,8 mmol). La mezcla resultante de color púrpura se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió a ta, se inactivó con NH_4Cl sat. y se extrajo CH_2Cl_2 (3 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-fluoro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,67 g, rendimiento del 64,3 %) en forma de cristales de color amarillo. EM (IEN) m/z : 156,1 (M+H)⁺ ácido borónico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 - 7,23 (m, 1H), 6,92 (td, $J=8,5$, 3,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, $J=8,8$, 4,4 Hz, 1H), 4,58 (s a, 2H), 1,34 (s, 12H).

40 Ejemplo 7

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



45

7A. Preparación de *N*-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

5 A una suspensión enfriada (-10 °C) de 4-cloro-3-fluoroanilina (10,67 g, 73,3 mmol) y Na₂CO₃ (13,21 g, 125 mmol) en Et₂O (300 ml) se le añadió gota a gota TFAA (12,23 ml, 88 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con hexano (300 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua enfriada con hielo, NaHCO₃ ac. al 10 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar *N*-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (17 g, rendimiento del 96 %), en forma de un sólido de color amarillo, pálido. EM (IEN) *m/z*: 242,1 (M+H)⁺.

10 7B. Preparación de clorhidrato de *N*-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

15 A una solución incolora, transparente, enfriada (-78 °C) de *N*-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,500 g, 2,070 mmol) en THF (8,28 ml), se le añadió gota a gota *n*BuLi 2,5 M en hexano (1,74 ml, 4,35 mmol) durante 15 min manteniendo la temperatura interna por debajo de -65 °C. La solución resultante, de color amarillo, transparente, se agitó a -78 °C durante 10 min. La reacción se dejó calentar a -50 °C durante 1 h. Después, la reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota (*i*PrO)₃B (1,05 ml, 4,55 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a -5 °C y después se interrumpió con la adición gota a gota de HCl 1,0 M (5 ml) seguido de la adición de agua (5 ml). La mezcla de reacción resultante, turbia, de color amarillo, se agitó a ta durante 45 min. La reacción se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color naranja, pálido. El sólido se repartió entre THF (10 ml) y HCl 0,5 M (20 ml) y se agitó vigorosamente durante 4 h. Después, las capas se separaron y la capa acuosa, incolora, transparente se concentró a alto vacío para dar *N*-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,1599 g, rendimiento del 34,2 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 189,9 [M+H]⁺.

25 7C. Preparación de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina

30 Se preparó 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 3 para la síntesis de 6-(3-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol reemplazando ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borónico con *N*-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida. EM (IEN) *m/z*: 253,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,82 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*=8,8, 8,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J*=3,0, 1,1 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J*=8,9, 1,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H). RMN ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -119,92 (s, 1F).

35 7D. Preparación de trifluoroacetato de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina

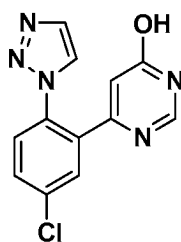
40 En un vial de microondas, 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,045 g, 0,177 mmol) en CH₃CN (1,8 ml), enfriada a 0 °C, se añadió nitrito de isoamilo (0,036 ml, 0,266 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (0,035 ml, 0,266 mmol). Se observó desprendimiento de gas. Después de 5 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h, se añadió trimetilsililacetileno (0,076 ml, 0,532 mmol). El tabique se reemplazó con una tapa de microondas y se cerró herméticamente. La reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante un total de 4 h. La reacción se concentró casi a sequedad y después se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (27 mg, 0,088 mmol) en forma de un vidrio de color transparente. EM (IEN) *m/z*: 306,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,38 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,06 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -76,02 (s), -112,27 (s).

7E. Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

50 Se preparó 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 5 para la síntesis de 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, reemplazando 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina con 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina, monotrifluoroacetato. EM (IEN) *m/z*: 292,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,06 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 1H), 7,80 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H).

55 Ejemplo 8

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



8A. Preparación de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina

5 Se sintetizó 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 para la síntesis de 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina, reemplazando ácido (5-cloro-2-fluorofenil)borónico con 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. EM (IEN) m/z : 236,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 7,49 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=8,6, 2,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).

10

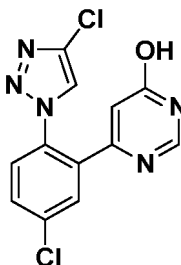
8B. Preparación de 6-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

15 Se sintetizó 6-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, reemplazando 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina con 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina. EM (IEN) m/z : 274,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 6,39 (d, $J=0,9$ Hz, 1H).

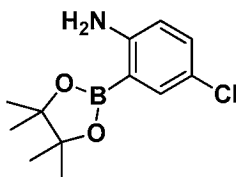
Ejemplo 9

20

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



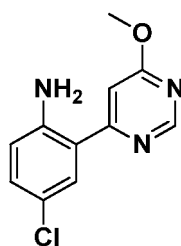
25 9A. Preparación de 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



30 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).

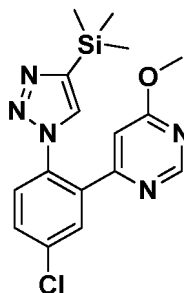
35

9B. Preparación de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina



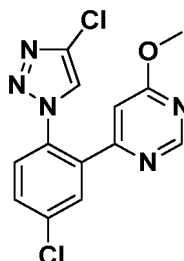
Un RBF que contenía 4-cloro-6-metoxipirimidina (3,13 g, 21,62 mmol), 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (7,31 g, 21,62 mmol), Na₂CO₃ (2,29 g, 21,62 mmol), DME (86 ml), EtOH (10,8 ml) y agua (10,8 ml) se equipó con un condensador. La mezcla se purgó con Ar durante varios min, después se añadió aducto de Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (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, 2H), 4,03 (s, 3H).

9C. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina



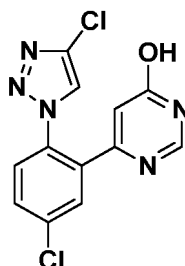
A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1,5 g, 6,36 mmol) en ACN (90 ml) a 0 °C, se le añadió nitrito de 3-metilbutilo (1,28 ml, 9,55 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (1,26 ml, 9,55 mmol). Se observó desprendimiento de gas. Después de 10 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h, se añadieron etiniltrimetilsilano (2,72 ml, 19,09 mmol) y Cu₂O (0,09 g, 0,64 mmol) y la reacción se agitó durante un adicional de 1 h. La reacción se repartió en EtOAc y NH₄Cl sat. y 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-(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 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=22 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).

9D. 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 le añadieron NCS (2,03 g, 15,17 mmol) y gel de sílice (6,51 g, 108 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después, la reacción se filtró para retirar el gel de sílice y el gel de sílice recogido se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua (2x) 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 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

9E. Preparación de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol



- 5 A una solución de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (900 mg, 2,79 mmol) en AcOH (6 ml) se le añadió HBr al 48 % en agua (3 ml, 26,5 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad y después se repartió entre EtOAc y una solución sat. de NaHCO₃. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y después, el residuo se purificó por cromatografía de fase normal para dar un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en Et₂O, se filtró y se lavó con Et₂O para dar 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol (610 mg, rendimiento del 70,9 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 308,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

Ejemplo 10

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



- 20 10A. 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 Na₂CO₃ (24,5 g, 125 mmol) en Et₂O (300 ml) a -10 °C en atmósfera de N₂, se le añadió gota a gota TFAA (12,23 ml, 88 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (300 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua enfriada con hielo, NaHCO₃ ac.al 10 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido como *N*-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (17 g, rendimiento del 96 %). EM (IEN) *m/z*: 242,1 (M+H)⁺.

10B. Preparación de ácido (6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)borónico

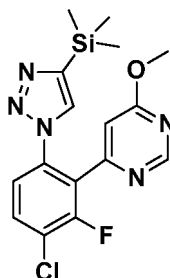
30 A una solución incolora, transparente, enfriada (-78 °C) de *N*-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (5 g, 20,70 mmol) en THF (69,0 ml) se le añadió gota a gota *n*BuLi 2,5 M en hexano (16,56 ml, 41,4 mmol) durante 15 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -60 °C. La solución resultante de color amarillo, transparente, se agitó a -78 °C durante 10 min, después se retiraron la mayoría de los trozos de hielo seco. La reacción se dejó calentar a -50 °C durante 1 h. La solución resultante de color pardo transparente se enfrió a -78 °C y después, se añadió gota a gota borato de triisopropilo (10,51 ml, 45,5 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 10 min, y después, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. La suspensión resultante de color naranja se agitó a ta durante 2 h, después se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 1 N (40 ml). La mezcla de reacción se calentó 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 (M+H)⁺.

10C. Preparación de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina

45 La reacción se hizo en una botella de presión de 350 ml. Una solución de 4-cloro-6-metoxipirimidina (1,784 g, 12,34 mmol), ácido (6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)borónico (3,3 g, 12,34 mmol) en tolueno (24,68 ml) y EtOH (24,68 ml) se purgó con N₂ durante varios min. Se añadieron DIEA (4,31 ml, 24,68 mmol) seguido de Pd(Ph₃P)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

(M+H)⁺.

10D. Preparación de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina



5

A una solución de color amarillo, transparente, enfriada (0 °C), de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2,1 g, 8,28 mmol) en ACN (118 ml), se le añadió nitrito de isoamilo (1,67 ml, 12,42 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (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 etilnitrimetilsilano (3,54 ml, 24,84 mmol) y Cu₂O (0,118 g, 0,83 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción después se diluyó con EtOAc y se lavó con 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-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (2,71 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 378,1 (M+H)⁺.

15

10E. Preparación de 4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina



En un RBF equipado con una barra de agitación y un condensador se añadieron 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (2,71 g, 7,17 mmol), NCS (3,35 g, 25,1 mmol) y gel de sílice (10,77 g, 179 mmol), seguido de ACN (47,8 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).

25

30

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



35

40

Una solución de color amarillo, transparente de 4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (1,05 g, 3,09 mmol) en HOAc (15,43 ml) y HBr al 48 % en agua (17,46 ml, 154 mmol) se calentó 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. (2x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Al residuo se le añadió Et₂O (10 ml), se sonicó 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).

Ejemplo 11

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

5



11A. Preparación de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina

- 10 A una solución de color amarillo, transparente, enfriada (0 °C), de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,2 g, 0,79 mmol) en ACN (11,26 ml), se le añadió nitrito de isoamilo (0,16 ml, 1,18 mmol), seguido de la adición gota a gota de 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 burbujeo 3,3,3-trifluoroprop-1-ina (0,5 ml, 0,79 mmol) gaseosa a través de la reacción durante 5 min, después la reacción se tapó y se agitó a ta.
- 15 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)⁺.

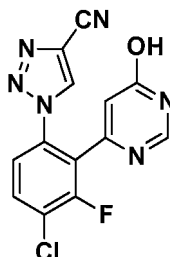
20 11B. Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

- Una solución de color amarillo, transparente de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,1 g, 0,268 mmol) en HOAc (1,34 ml) y HBr al 48 % en agua (1,51 ml, 13,38 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. (2x), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Al residuo se le añadió Et₂O (3 ml), se sonicó 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).

30

Ejemplo 12

Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



35

12A. Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

- 40 A una solución de color amarillo, transparente, enfriada (0 °C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1 g, 3,94 mmol) en ACN (56,3 ml), se le añadió nitrito de isoamilo (0,79 ml, 5,91 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (0,79 ml, 5,91 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 1 h. Después, se añadieron propiolamida (0,817 g, 11,83 mmol) y Cu₂O (0,056 g, 0,394 mmol). Después de 1 h, la reacción turbia de color amarilla, se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl sat., salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillo. Se añadió DCM (10 ml) y la mezcla resultante se sonicó. La suspensión se filtró y el sólido se secó al aire para dar 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (1,003 g, rendimiento del 73,0 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 349,0 (M+H)⁺.

45

12B. Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

5 A una suspensión de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (1,003 g, 2,88 mmol) en EtOAc (13 ml), se le añadió TEA (1,20 ml, 8,63 mmol), seguido de la adición gota a gota de T3P® (50 % en EtOAc) (5,14 ml, 8,63 mmol). La reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 30 min y después se
 10 enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il) fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0,815 g, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 331,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (dd, *J*=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*=8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J*=1,9, 1,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

12C. Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

15 A una suspensión de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0,81 g, 2,449 mmol) en ACN (16,33 ml), se le añadió TMS-I (2,00 ml, 14,70 mmol) a ta, después se calentó la solución transparente a 50 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a ta. La reacción se vertió en una solución al 10 % de Na₂S₂O₃ y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat., salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se suspendió en DCM (20 ml), se filtró y el sólido se aclaró con DCM, y se secó al aire para proporcionar 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0,73 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 317,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,58 (dd, *J*=8,8, 1,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -114,93 (s, 1F).

25 Ejemplo 13

Preparación de 6-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato



30 13A. Preparación de 4-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina

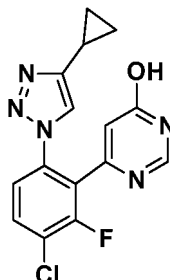
A una solución de color amarillo, transparente, enfriada (0 °C) de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,100 g, 0,42 mmol) en ACN (6,06 ml), se le añadió nitrito de isoamilo (0,086 ml, 0,64 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (0,084 ml, 0,64 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó
 35 calentar a ta y la reacción se agitó a ta durante 1 h. Después, se añadieron etinilciclopropano (0,120 g, 1,27 mmol) y Cu₂O (6,07 mg, 0,042 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, después la reacción se enfrió a ta. La reacción se diluyó con DCM 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 después cromatografía de fase inversa proporcionó 4-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,024 g, rendimiento del 17,3 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 328,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,35 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,96 (tt, *J*=8,4, 5,0 Hz, 1H), 1,02 - 0,95 (m, 2H), 0,88 - 0,81 (m, 2H).

45 13B. Preparación de bromhidrato de 6-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil) pirimidin-4-ol

Una solución de color amarillo, transparente de 4-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,024 g, 0,073 mmol) en HOAc (0,73 ml) y HBr al 48 % en agua (0,41 ml, 3,66 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 salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Al residuo se le añadió Et₂O (3 ml), se sonicó y se filtró. El sólido se aclaró con Et₂O (2 ml), se secó al aire con succión para proporcionar bromhidrato de 6-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,03 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color
 50 amarillo. EM (IEN) *m/z*: 314,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,67 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J*=8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,48 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,91 - 0,84 (m, 2H).

Ejemplo 14

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



5

14A. Preparación de 4-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina

A una solución de color amarillo, transparente, enfriada (0 °C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,100 g, 0,39 mmol) en ACN (5,63 ml), se le añadió nitrito de isoamilo (0,079 ml, 0,59 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN3 (0,078 ml, 0,59 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h, se añadieron etinilciclopropano (0,112 g, 1,18 mmol) y Cu₂O (5,64 mg, 0,039 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, después la reacción se enfrió a ta. La reacción se diluyó con DCM 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-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,05 g, rendimiento del 36,7 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 346,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J*=8,6, 7,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,76 (t, *J*=1,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,90 (tt, *J*=8,4, 5,0 Hz, 1H), 0,98 - 0,91 (m, 2H), 0,82 - 0,76 (m, 2H).

20

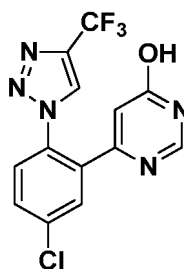
14B. Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil) pirimidin-4-ol

Una solución de color amarillo, transparente de 4-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,05 g, 0,145 mmol) en HOAc (1,45 ml) y HBr al 48 % en agua (0,82 ml, 7,23 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 h, y después la reacción se enfrió a ta y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó 6-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,04 g, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 332,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J*=8,8, 1,5 Hz, 1H), 6,50 - 6,47 (m, 1H), 1,97 (tt, *J*=8,5, 5,1 Hz, 1H), 1,01 - 0,95 (m, 2H), 0,81 - 0,75 (m, 2H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -115,39 (s).

30

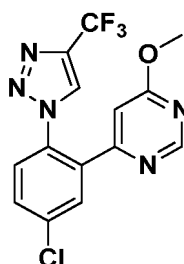
Ejemplo 15

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



35

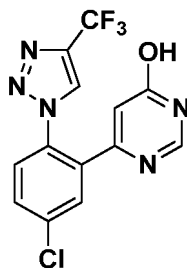
15A. Preparación de 4-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-metoxipirimidina



40 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 9B, en ACN (60,6 ml) a 0 °C, se le añadió nitrito de 3-metilbutilo (0,86 ml, 6,36 mmol) seguido de la adición gota a gota de 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 3,3,3-trifluoroprop-1-ina durante un periodo de 5 min. Después de un adicional de 10 min, 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).

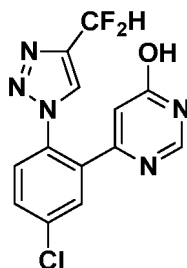
15B. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol



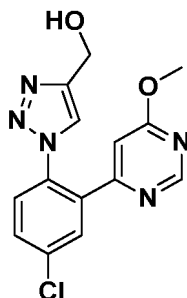
A una solución de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (1,46 g, 4,10 mmol) en AcOH (10 ml), se le añadió HBr al 48 % en agua (5 ml, 44,2 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad y después se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ ac. sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se redujo al vacío hasta que empezó a formarse algo sólido. La suspensión resultante se trituroó 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).

Ejemplo 16

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



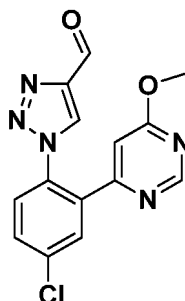
16A. Preparación de {1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il} metanol



Se preparó {1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metanol (0,44 g, rendimiento del 52,5 %) de una manera similar como el 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 9C, reemplazando etiniltrimetilsilano con

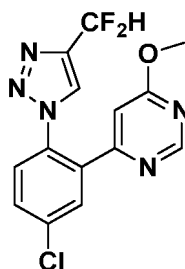
propargil alcohol (0,38 ml, 6,36 mmol). EM (IEN) m/z : 318,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 6,42 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H).

5 16B. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído



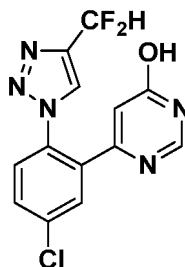
10 A una solución de {1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metanol (95 mg, 0,3 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió IBX (92 mg, 0,33 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 14 h. Se añadieron agua NaHCO₃ sat. y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase normal para dar 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-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).

15 16C. Preparación de 4-[5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-metoxipirimidina



20 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 le 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).

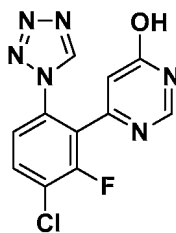
30 16D. Preparación de 6-[5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol



35 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 como el procedimiento descrito en el Ejemplo 9E, reemplazando 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina con 4-[5-cloro-2-[4-(difluorometil)-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).

Ejemplo 17

Preparación de 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol



5

17A. Preparación de 4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina

10 4-Cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (300 mg, 1,183 mmol) disuelta en AcOH (3 ml) se añadió a trimetoximatano (377 mg, 3,55 mmol) y la solución se agitó a ta durante 30 min. Se añadió NaN_3 (231 mg, 3,55 mmol) y la solución se agitó a ta durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se formó un precipitado. La mezcla se filtró para recoger el residuo sólido y el filtrado se extrajo con EtOAc, y después, el orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto, el cual después, se combinó con un residuo sólido original recogido. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (367 mg, rendimiento del 100 %). EM (IEN) m/z : 307,08 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H), 8,59 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J=8,7, 7,4$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=8,6, 1,8$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J=1,9, 1,2$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

15

17B. Preparación de 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol

20

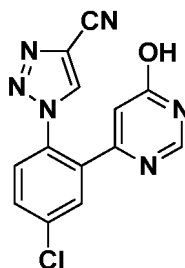
A una solución de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (50 mg, 0,163 mmol), NaI (244 mg, 1,630 mmol) disuelta en ACN (1,6 ml) se le añadió TMSCl (0,2 ml, 1,630 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 23 h. A la mezcla de reacción se le añadió CELITE®, la suspensión se filtró y los orgánicos recogidos se concentraron para producir un sólido en bruto. La purificación por cromatografía de fase normal, seguido de trituración con Et_2O , proporcionó 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (46 mg, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 293,08 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,75 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,28 (dd, $J=8,7, 7,6$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=8,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H).

25

Ejemplo 18

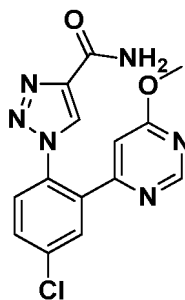
30

Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



35

18A. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

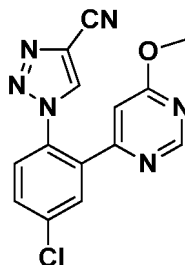


40

Se preparó 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (300 mg, rendimiento del 80 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 9C, reemplazando etiniltrimetilsilano con prop-

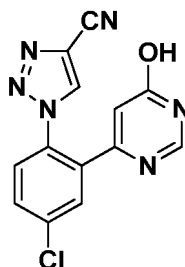
2-inamida (176 mg, 2,55 mmol). EM (IEN) m/z : 331,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J=8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,53 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

5 18B. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



10 A una suspensión de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (91 mg, 0,28 mmol) y TEA (115 μl, 0,83 mmol) en EtOAc (6,88 ml) se le añadió gota a gota T3P® (50 % en EtOAc) (0,49 ml, 0,83 mmol). La reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 1 h. Se añadieron TEA (115 μl, 0,83 mmol) y T3P® (50 % en EtOAc) (0,49 ml, 0,83 mmol) adicionales y la reacción se sometió a microondas a 120 °C durante un adicional de 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (91 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 313,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,73 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J=8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).

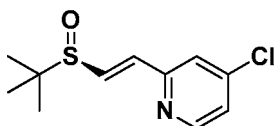
20 18C. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



25 A una suspensión de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (91 mg, 0,29 mmol) en ACN (3 ml) se le añadió TMSI (0,2 ml, 1,47 mmol) a ta y la solución se calentó a 50 °C durante 15 h. La reacción se vertió en Na₂S₂O₃ al 10 % y NaHCO₃ sat., después se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Tras reposar, un sólido precipitó de la capa orgánica. El sólido se filtró y se aclaró con EtOAc y se secó al aire para dar 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (60 mg, rendimiento del 69,0 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 299,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,55 (s, 1H).

30 Ejemplo 19

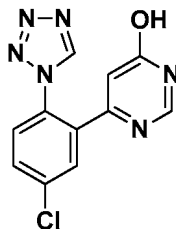
Preparación de 4-cloro-2-[(E)-2-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etenil]piridina



35 A una solución de S-(-)-*t*-butil-sulfinamida (0,856 g, 7,06 mmol) en DCM (14,13 ml), se le añadieron secuencialmente CuSO₄ (2,481 g, 15,54 mmol) y 4-cloropicolinaldehído (1,0 g, 7,06 mmol). La suspensión resultante de color blanco se agitó a ta. Después de 3 h, la suspensión de color pardo se filtró a través de CELITE®, eluyendo con DCM, para dar un filtrado transparente de color pardo. La concentración del filtrado dio un aceite de color pardo que pesaba 1,85 g. La purificación por cromatografía de fase normal dio 1,31 g de 4-cloro-2-[(E)-2-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etenil]piridina en forma de un aceite de color amarillo, transparente. EM (IEN) m/z : 245,0 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 20

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



5 20A. Preparación de 4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina

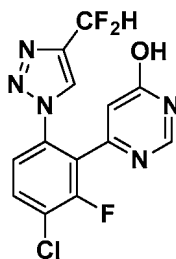
A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,507 g, 2,151 mmol) disuelta en AcOH (5,4 ml) se le añadió trimetoximatano (0,685 g, 6,45 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 30 min. Después, se añadió NaN₃ (0,420 g, 6,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Se añadió agua para formar un precipitado. El precipitado se recogió por filtración, y el filtrado se extrajo con EtOAc, el cual después se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido en bruto, que después se combinó con el sólido recogido antes. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,59 g, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 289,08 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,74 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

20B. Preparación de 6-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol

A una solución de 4-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,59 g, 2,044 mmol), NaI (3,06 g, 20,44 mmol) en ACN (20,44 ml) se le añadió TMSCl (2,6 ml, 20,44 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Se añadió CELITE® a la mezcla de reacción, la suspensión se filtró y se concentró para dar una mezcla sólida en bruto. El sólido se purificó por cromatografía de fase normal, después se volvió a cristalizar a partir de EtOAc para dar 6-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (370 mg, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 275,08 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,62 (s a, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 6,48 (d, *J*=0,7 Hz, 1H).

Ejemplo 21

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



21A. Preparación de (1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol

A una solución de color amarillo, transparente, enfriada (0 °C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1,058 g, 4,17 mmol) en ACN (59,6 ml), se le añadió nitrito de isoamilo (0,84 ml, 6,26 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (0,82 ml, 6,26 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h, se añadieron propargil alcohol (0,75 ml, 12,51 mmol) y Cu₂O (0,060 g, 0,42 mmol). 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. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar (1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (0,8 g, rendimiento del 57,1 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 336,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,37 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,81 (t, *J*=1,2 Hz, 1H), 4,76 (d, *J*=5,9 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,18 (t, *J*=6,1 Hz, 1H).

21B. Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído

A la solución de (1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (0,8 g, 2,38 mmol) en DMSO (9,53 ml) se le añadió IBX (0,734 g, 2,62 mmol) y la reacción se agitó a ta. Después de 18 h, se añadieron agua y NaHCO₃ sat. y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se

secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (0,64 g, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 334,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,12 (s, 1H), 8,60 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,71 (dd, $J=8,6, 7,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J=8,6, 1,8$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J=1,8, 1,1$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).

21C. Preparación de 4-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina

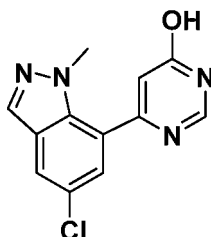
A la solución de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (0,3 g, 0,9 mmol) en DCM (24 ml) se le añadió DAST (0,54 ml, 4,09 mmol). La reacción se agitó a ta durante 22 h. A la reacción se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,256 g, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 356,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,94 (t, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J=8,6, 7,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J=8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,00 - 6,69 (m, 2H), 4,00 (s, 3H).

21D. Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol

Una solución de color amarillo, transparente de 4-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,256 g, 0,72 mmol) en HOAc (3,6 ml) y HBr al 48 % en agua (4,07 ml, 36,0 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 h, y después la reacción se enfrió a ta y se concentró. La goma de color amarillo se suspendió en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 sat. (2x) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en Et₂O (3 ml), se sonicó y se filtró. El sólido se aclaró con Et₂O (2 ml), se secó al aire con succión para proporcionar 6-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,23 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 342,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (t, $J=1,4$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J=8,6, 7,7$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J=8,7, 1,7$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J=54,0$ Hz, 1H), 6,58 (t, $J=1,2$ Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD_3OD) δ -114,68 (s), -115,20 (s).

Ejemplo 22

Preparación de 6-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol



22A. Preparación de 7-bromo-5-cloro-1-metil-1H-indazol

A una solución de 7-bromo-5-cloro-1H-indazol (5,0 g, 21,60 mmol) y K_2CO_3 (14,93 g, 108 mmol) en DMSO (24,91 ml) se le añadió CH_3I (1,62 ml, 25,9 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con agua y el sólido resultante se filtró a través de un embudo Buchner, se lavó con agua y se secó al vacío. Los regioisómeros se separaron por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc con el 1^{er} isómero para eluir de la columna que es 7-bromo-5-cloro-1-metil-1H-indazol (2,83 g, 53,4 %) como se confirma por RMN ¹H y un NOE negativo. EM (IEN) m/z : 245 (M+H)⁺ and 247 (M+2H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,12 - 8,09 (m, 1H), 7,88 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 4,32 (s, 3H).

22B. Preparación de 5-cloro-1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol

A una solución en agitación de 7-bromo-5-cloro-1-metil-1H-indazol (1,0 g, 4,07 mmol) en dioxano (20,37 ml) a ta, se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,190 g, 4,68 mmol) y KOAc (1,839 g, 18,74 mmol). El sistema se purgó se purgó con Ar (3x). Se añadió un complejo Pd(dppf) Cl_2 DCM (0,266 g, 0,326 mmol), el sistema se purgó de nuevo con Ar y después se calentó a 90 °C. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc para dar 5-cloro-1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (0,47 g, rendimiento del 39,4 %) un aceite que lentamente solidificó después de un periodo de reposo. EM (IEN) m/z : 293,0 (M+H)⁺ and 295,0 (M+2H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 1,40 (s, 12H).

22C. Preparación de 5-cloro-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1H-indazol

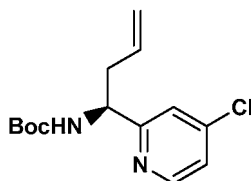
A un gran vial se le añadieron 4-cloro-6-metoxipirimidina (0,201 g, 1,391 mmol), 5-cloro-1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (0,407 g, 1,391 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (0,70 ml, 1,391 mmol) en DME (5,6 ml)/EtOH (0,7 ml). La mezcla se purgó con Ar durante varios min, se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,114 g, 0,139 mmol) y después se calentó a 90 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo de color naranja-pardo. El material en bruto se purificó cromatografía en columna de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc para dar 5-cloro-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1H-indazol (0,382, 100 %) en forma de un sólido. EM (IEN) *m/z*: 275,1 (M+H)⁺ and 277,1 (M+2+H)⁺.

22D. Preparación de 6-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol

Una solución de color amarillo, transparente de 5-cloro-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1H-indazol (0,382 g, 1,391 mmol) en AcOH (3 ml) y HBr al 48 % en agua (1,64 ml, 14,49 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El sólido resultante se suspendió con Et₂O, se filtró y se secó al vacío para dar 6-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (0,085 g, 23,5 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 261,0 (M+H)⁺ and 263,0 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,78 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

Ejemplo 23

Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo



23A. Preparación de 4-cloro-2-[(*E*)-2-[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]etenil]piridina

A una solución de *S*-(-)-*t*-butil-sulfinamida (0,856 g, 7,06 mmol) en DCM (14,13 ml) se le añadieron secuencialmente CuSO₄ (2,481 g, 15,54 mmol) y 4-cloropicolinaldehído (1,0 g, 7,06 mmol). La suspensión de color blanco se agitó a ta. Después de 3 h, la suspensión de color pardo se filtró a través de CELITE®, se lavó con DCM para dar un filtrado de color pardo transparente. La concentración dio el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo que pesaba 1,85 g. La purificación por cromatografía de fase normal dio *N*-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (1,31 g) en forma de un aceite de color amarillo, transparente. EM (IEN) *m/z*: 245,0 (M+H)⁺.

23B. Preparación de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A una mezcla enfriada (0-5 °C) de InCl₃ (13,56 g, 61,3 mmol) en THF (170 ml) se le añadió gota a gota durante 30 min de bromuro de alimagnesio (1 M en Et₂O) (62 ml, 61,3 mmol). La reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h a ta, una solución de 4-cloro-2-[(*E*)-2-[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]etenil]piridina (10 g, 40,9 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 19, en EtOH (170 ml) se añadió a la mezcla de reacción. Después de 2-3 h, la reacción se concentró al vacío a 50-55 °C. El material en bruto se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (1 x 50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (13,5 g, 106 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 287,2 (M+H)⁺. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

23C. Preparación de (1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-amina

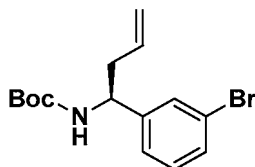
se disolvió (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (75 g, 261 mmol) en MeOH (1500 ml). Se añadió HCl 6 N (750 ml, 4,5 mol). La reacción se agitó a ta durante 2-3 h y después se concentró. El residuo se diluyó con agua (2 l), se lavó con EtOAc (500 ml). La capa acuosa se basificó con una solución sat. de Na₂CO₃, después se extrajo en EtOAc (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l) y salmuera (1 l), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío a 50-55 °C para dar (1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-amina (43 g, 90 %) que fue sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 183,2 (M+H)⁺.

23D. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

Se disolvió (1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-amina (42 g, 230 mmol) en DCM (420 ml), se añadió Et₃N (32,1 ml, 230 mmol) seguido de la adición gota a gota de BOC₂O (53,4 ml, 230 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2-3 h. La reacción se diluyó con exceso de DCM (1 l), se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar *N*-[(1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (61 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 283,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, 1H), 7,26-7,16 (dd, 2H), 5,69-5,61 (m, 1H), 5,59 (s a, 1H), 5,07-5,03 (m, 2H), 4,76 (s a, 1H), 2,62-2,55 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 24

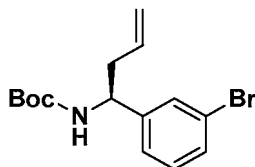
Preparación de *N*-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

15 24A. Preparación de (*R*)-*N*-[(1E)-(3-bromofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida

A 3-bromobenzaldehído (7,8 g, 42,2 mmol) se le añadieron (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,11 g, 42,2 mmol), Cs₂CO₃ (20,60 g, 63,2 mmol) en DCM (211 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 días. Después, la mezcla de reacción se repartió con salmuera (50 ml) y DCM (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes dio (*R*)-*N*-[(1E)-(3-bromofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (11,8 g, 97 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 8,02 (t, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,74 (dt, *J*=7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,64 (ddd, *J*=8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,36 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 1,34 - 1,22 (m, 9H). EM (IEN) *m/z*: 290 (M+H)⁺.

25 24B. Preparación de (*R*)-*N*-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida

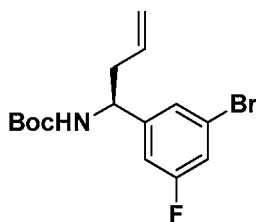
A (*R*)-*N*-[(1E)-(3-bromofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (11,8 g, 40,9 mmol) en THF (186 ml), en un matraz de 3 bocas, enfriada a 0 °C, se le añadió bromuro de alilo (3,90 ml, 45,0 mmol) e In (6,58 g, 57,3 mmol). Después de agitar a ta durante 18 h, la reacción no se completó. La reacción se calentó a 50 °C durante 6 h, después se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se inactivó con agua (100 ml). Se formó un material gelatinoso transparente, espeso en la capa acuosa. Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (4 x 75 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para dar (*R*)-*N*-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de un aceite transparente (9,6 g, 71 %) que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (t, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,41 (dt, *J*=7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 4,46 (ddd, *J*=8,1, 5,6, 2,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,53 - 2,40 (m, 1H), 1,23 - 1,19 (m, 9H).

40 24C. Preparación de *N*-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A (*R*)-*N*-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (9,6 g, 29,1 mmol) en MeOH (300 ml) se le añadió HCl conc. (4 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM (300 ml), se enfrió a 0 °C y después se añadieron TEA (16,2 ml, 116 mmol) y Boc₂O (6,75 ml, 29,1 mmol) en DCM (20 ml). Después de 18 h, se añadió Boc₂O adicional (1 g) y la reacción se agitó 4 h. La reacción se interrumpió con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes dio *N*-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (7,3 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 326,08 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

Preparación de *N*-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]carbamato

25A. Preparación de (*R*)-*N*-[(1*E*)-(3-bromo-5-fluorofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida

- 5 A 3-bromo-5-fluorobenzaldehído (25 g, 123 mol) disuelto en DCM (200 ml) se le añadieron (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (14,96 g, 123 mol) y Cs₂CO₃ (40,2 g, 123 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo. El aceite de color amarillo se purificó usando una columna ISCO de gel de sílice de 120 g eluyendo con hexanos y EtOAc para dar (*R*)-*N*-[(1*E*)-(3-bromo-5-fluorofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (35 g, 93 %) en forma de un
- 10 aceite de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 - 8,55 (m, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 1,20 (s, 9H). CLEM *m/z* 306,1 (M+H).

25B. Preparación de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida

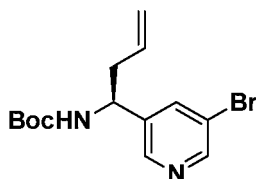
- 15 Se disolvió *N*-[(1*E*)-(3-bromo-5-fluorofenil)metilideno]-2,2-dimetilpropanamida (35 g, 114 mol) en THF (500 ml) en un matraz RB de 3 bocas, grande, y se lavó abundantemente con Ar. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió In (18,4 g, 160 mol) seguido de la adición gota a gota de alilbromuro (15,2 g, 126 mol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, después se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con agua (2 l) y el material gelatinoso se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío hasta obtener una masa aceitosa. El material en bruto se disolvió en agua (2 l) y los orgánicos se extrajeron con EtOAc (4x200 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite. El líquido oleoso se purificó a través de una columna ISCO de gel de sílice y eluyendo con DCM/MeOH para proporcionar (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (34,9 g, rendimiento del 88 %) en forma de una
- 20 masa semisólida. CLEM *m/z* 348,2 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 5,79 - 5,65 (m, 1H), 5,46 - 5,42 (m, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 2H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 1,09 (s, 9H).
- 25

25C. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]carbamato

- 30 A una solución enfriada a 0 °C de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (21,9 g, 100 mol) disuelta en MeOH (100 ml) se le añadió gota a gota HCl conc. (50 ml) y después la reacción se agitó a 0 °C durante 48 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró para dar una masa sólida de color blanco. El residuo se disolvió en agua (1000 ml) y los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2x200 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta un aceite de color pardo (11,5 g). La capa acuosa se basificó con NaOH y los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 300 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta un aceite de color pardo (18 g). Los aceites combinados se disolvieron en DCM (500 ml) y a esta se le añadió Boc₂O (22 g) seguido de TEA (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó a través de una columna Isco de gel de sílice de 330 g eluyendo con hexanos y EtOAc para dar un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se trituró con hexanos y el precipitado se recogió por filtración para dar *N*-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]carbamato (29,5 g, rendimiento del 87 %).
- 35
- 40

Ejemplo 26

- 45 Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(5-bromopiridin-3-il)but-3-en-1-il]carbamato

26A. Preparación de (*R*)-*N*-[(1*E*)-(5-cloropiridin-3-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida

- 50 Se disolvió 5-bromonicotinaldehído (6,6 g, 35,9 mmol) en DCM (200 ml). A la solución se le añadieron Cs₂CO₃ (11,68 g, 35,9 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,34 g, 35,9 mol) y después, la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Los inorgánicos se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar (*R*)-*N*-[(1*E*)-(5-

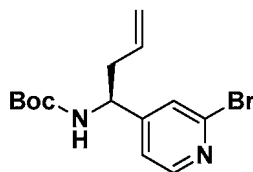
cloropiridin-3-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de un aceite (10,4 g, rendimiento del 100 %). CLEM m/z = 291,3.

26B. Preparación de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloropiridin-3-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida

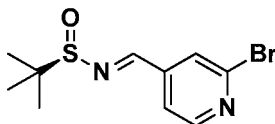
A una solución de (*R*)-*N*-[(1*E*)-(5-cloropiridin-3-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (10,36 g, 35,8 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C se le añadió p In (5,76 g, 50,2 mmol) seguido de alilbromuro (3,72 ml, 43,0 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 h y después se dejó calentar gradualmente a ta y se agitó durante una noche. La reacción cambió gradualmente de color amarillo pálido a color amarillo verdoso a color amarillo verdoso oscuro con el In formando partículas finas. La solución se filtró a través de una capa de CELITE® y se lavó con EtOAc. La solución se concentró para proporcionar una masa sólida de color amarillo. Los sólidos se disolvieron en MeOH (100 ml) y se añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (25 ml). La solución resultante se agitó a ta. Después de 6 h, se añadió HCl conc. (1 ml) y la agitación se continuó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en una mezcla de THF y dioxano y DCM (1:1;1,200 ml). A esta solución se le añadió TEA (20 ml) seguido de Boc₂O (8,1 g, 37,1 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche. La CLEM confirmó la formación del producto deseado. A la mezcla de reacción se le añadió agua (200 ml) y la mezcla se filtró a través de una capa de CELITE® y se lavó con EtOAc (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo rojizo. El material en bruto se purificó a través de una columna ISCO de gel de sílice de 80 g y eluyendo con hexanos y EtOAc. Se obtuvo (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(5-cloropiridin-3-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de una masa semisólida de color amarillo pálido (4,3 g, rendimiento del 36,7 %). CLEM m/z 327,1(M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,61 - 8,59 (m, 1H), 8,51 - 8,48 (m, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 5,76 - 5,63 (m, 1H), 5,23 - 5,14 (m, 2H), 5,00 - 4,84 (m, 1H), 4,83 - 4,70 (m, 1H), 2,60 - 2,44 (m, 2H), 1,48 - 1,35 (m, 9H).

Ejemplo 27

Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

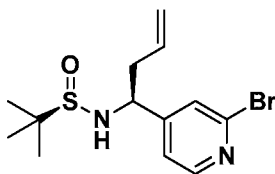


27A. Preparación de (*R*)-*N*-[(1*E*)-(2-bromopiridin-4-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida



A una suspensión agitada de (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (13,03 g, 108 mmol) y Cs₂CO₃ (52,5 g, 161 mmol) en DCM (400 ml) se le añadió 2-bromopiridin-4-carbaldehído (20 g, 108 mmol) durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 18,5 h a ta. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar (27,2 g, 87 %) de (*R*)-*N*-[(1*E*)-(2-bromopiridin-4-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 289-291,0 (M+H)⁺.

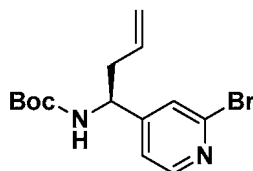
27B. Preparación de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida



A una solución de (*R*)-*N*-[(1*E*)-(2-bromopiridin-4-il)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,73 g, 2,52 mmol) y In (0,435 g, 3,79 mmol) en THF (6 ml) se le añadió lentamente 3-bromoprop-1-eno (0,458 g, 3,79 mmol) y la solución resultante se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró. Al residuo se le añadieron EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ ac. al 5 % (1000 ml) y se formó inmediatamente una emulsión. La suspensión se filtró a través de papel. La capa orgánica se lavó con salmuera, se

secó sobre Na₂SO₄ filtrado y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar (0,62 g, 74 %) de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida en forma de un líquido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 331-333,0 (M+H)⁺.

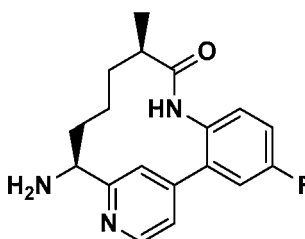
5 27C. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo



10 A una solución de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,38 g, 4,17 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (5,21 ml, 20,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a ta, después se concentró. Al residuo resultante se le añadieron ACN (10 ml), TEA (5,81 ml, 41,7 mmol) y Boc₂O (1,818 g, 8,33 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por
15 cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar (0,80 g, 58,7 %) de *N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 324-326,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

20 Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona



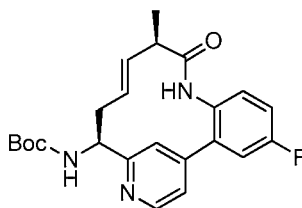
25 28A. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

Un matraz de paredes gruesas que contenía *N*-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (3,8 g, 13,44 mmol), K₃PO₄ ac. 3 M (13,5 ml, 40,3 mmol), 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-fluoroanilina (3,54 g, 14,93 mmol) y (DtBPF)PdCl₂ (0,44 g, 0,67 mmol) en dioxano (67,2 ml) se purgó con Ar (3 x). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de rosca de teflon y la reacción se calentó a 65 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se filtró para retirar el sólido. El filtrado se concentró hasta un volumen pequeño, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio *N*-[(1*S*)-1-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (4,32 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (dd, *J*=5,1, 0,7 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 6,92 (td, *J*=8,4, 3,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J*=9,0, 2,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J*=8,8, 4,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,65 (m, 1H), 5,60 (s a, 1H), 5,05 (d, *J*=12,3 Hz, 2H), 4,85 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,64 (s a, 2H), 2,62 (t, *J*=6,8 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

40 28B. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[4-{5-fluoro-2-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido] fenil}piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de *N*-[(1*S*)-1-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (405 mg, 1,13 mmol), ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (142 mg, 1,42 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 2, en EtOAc (11,2 ml) se le añadió piridina (0,28 ml, 3,40 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C en Ar. Se añadió gota a gota T3P® (1,35 ml, 2,27 mmol). Después, la reacción se calentó gradualmente hasta ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases de EtOAc combinadas se lavó con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio *N*-[(1*S*)-1-[4-{5-fluoro-2-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido] fenil}piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (417 mg, rendimiento del 84 %) en forma de una espuma de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 440,2 (M+H)⁺.

28C. Preparación de *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



5 A una solución de *N*-[(1*S*)-1-(4-{5-fluoro-2-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]fenil}piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (417 mg, 0,95 mmol) en DCM (63,30 ml) se le añadió *p*TsOH·H₂O (189 mg, 0,10 mmol). La solución de reacción se burbujeó a través de con Ar durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 40 min. Se añadió gota a gota una solución de catalizador Grubbs de segunda generación (161 mg, 0,19 mmol) en DCM desgasificado (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio *N*-[(10*R*,11 *E*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (320 mg, rendimiento del 82 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 412,2 (M+H)⁺.

15 28D. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

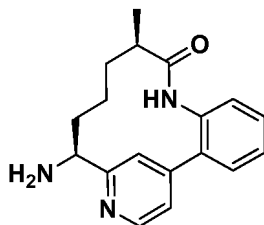
20 Se purgó *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca- 1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (320 mg, 0,78 mmol) en EtOAc (15,6 ml) con Ar. Se añadió PtO₂ (13,68 mg, 0,06 mmol). La reacción se purgó con H₂ varias veces y después, la reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, se aclaró con DCM y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal para dar *N*-[(10*R*,14*S*)- 4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1 (19),2(7), 3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (276 mg, rendimiento del 86 %) en forma de una película similar a gel de color parduzco claro. EM (IEN) *m/z*: 414,2 (M+H)⁺.

25 28E. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

30 A una solución de *N*-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (276 mg, 0,68 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1,5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró para dar (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (408 mg, 100 %) en forma de una espuma de color grisácea clara. EM (IEN) *m/z*: 314,2 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 29

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona



40

29A. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[4-(2-aminofenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

45 A una solución de dioxano (22,63 ml) de *N*-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (3,2 g, 11,32 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 23, se le añadieron ácido (2-aminofenil)borónico (2,015 g, 14,71 mmol), K₃PO₄ 3 M (11,32 ml, 34,0 mmol). La mezcla se purgó con N₂ durante 15 min seguido de la adición de (DtBPF)PdCl₂ (0,369 g, 0,566 mmol) y después, la reacción se calentó a 65 °C. Después de 18 h, la reacción se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar (3,64 g, rendimiento del 95 %) de *N*-[(1*S*)-1-[4-(2-aminofenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo en forma de una espuma de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 340,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (dd, *J*=5,1, 0,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H),

50

7,32 (dd, $J=5,1$, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (td, $J=7,7$, 1,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 1H), 6,80 (dd, $J=8,1$, 0,9 Hz, 1H), 5,85 - 5,58 (m, 2H), 5,17 - 5,02 (m, 2H), 4,88 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 3,82 (s a, 2H), 2,65 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

- 5 29B. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(4-{2-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]fenil}piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

10 A una solución enfriada, 0 °C, de EtOAc (70 ml) de *N*-[(1*S*)-1-[4-(2-aminofenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (3,6 g, 10,61 mmol), ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (1,274 g, 12,73 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 2 y base de Hunig (5,56 ml, 31,8 mmol), se le añadió lentamente una solución al 50 % de EtOAc de T3P® (12,63 ml, 21,21 mmol). La reacción se dejó calentar a ta y después de 18 h, la reacción se repartió con NaHCO₃ sat. (30 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre (MgSO₄). La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar (3,3 g, rendimiento del 73 %) de *N*-[(1*S*)-1-(4-{2-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]fenil}piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo en forma de una espuma de color castaño. EM (IEN) m/z : 422,6 (M+H)⁺.

- 20 29C. Preparación de *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

25 Una solución de DCM (758 ml) de *N*-[(1*S*)-1-(4-{2-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]fenil}piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (2,97 g, 7,05 mmol) y *p*TsOH·H₂O (1,474 g, 7,75 mmol) se purgó con Ar durante 20 min. Después, la solución se calentó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se retiró del baño de aceite y después, se añadió un catalizador Grubbs de segunda generación (0,897 g, 1,057 mmol). La reacción se calentó a 40 °C. Después de 24 h, la reacción se enfrió a ta y se inactivó con NaHCO₃ sat. (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron (MgSO₄). La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar (1,5 g, rendimiento del 54 %) *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo en forma de una espuma de color castaño. EM (IEN) m/z : 394,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,39 (dd, $J=7,6$, 1,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,46 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 5,89 (ddd, $J=15,5$, 11,2, 4,0 Hz, 1H), 4,97 (dd, $J=15,3$, 9,1 Hz, 1H), 4,81 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 1H), 3,07 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 1,52 - 1,48 (m, 9H), 1,33 - 1,26 (m, 3H).

- 35 29D. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato

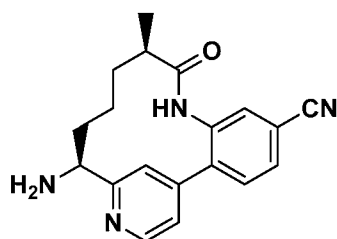
40 A una solución de *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (1,3 g, 3,3 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió PtO₂ (0,1 g). La reacción se purgó con H₂ y después se hidrogenó a 0,41 MPa (60 psi) durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró para dar *N*-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato en forma de un sólido de color pardo rojizo que se usó sin purificación adicional. CLEM m/z : 396,3 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,79 - 8,67 (m, 1H), 7,29 (s, 5H), 6,99 - 6,87 (m, 1H), 6,01 - 5,77 (m, 1H), 4,91 - 4,63 (m, 1H), 3,82 - 3,64 (m, 1H), 2,63 - 2,36 (m, 1H), 2,21 - 2,03 (m, 1H), 2,00 - 1,77 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,28 (d, 3H).

- 45 29E. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona

50 A una solución de DCM (5 ml) de *N*-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato (97 mg, 0,245 mmol) se le añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml). La reacción se agitó a ta durante 3 h y después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró para dar una espuma incolora. La espuma se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. (50 ml). la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (70 mg, rendimiento del 86 %) en forma de una masa semisólida.

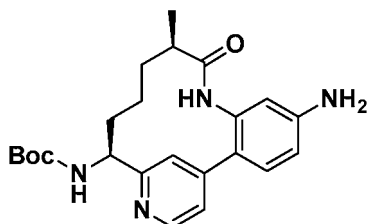
Ejemplo 30

- 60 Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo



30A. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

5



A una suspensión de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (3,6 g, 7,68 mmol) en THF (59 ml) se le añadieron MeOH (5 ml) y NaOH 1 N (46,1 ml, 46,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 60 °C durante 3 días. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con una pequeña cantidad de H₂O, se extrajo con EtOAc (2 x) con MeOH al 10 %/DCM (2 x) con IPA al 15 %/CHCl₃ hasta que no hubo producto en capa acuosa. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio *N*-[(10*R*,14*S*)-5-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (2,6 g, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 411,2 (M+H)⁺.

10

15

30B. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-yodo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

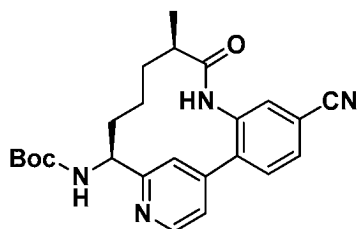
20

A una solución de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (934 mg, 2,28 mmol) en ACN (10 ml) a 0 °C, se le añadió *p*TsOH·H₂O (1,08 g, 5,69 mmol), seguido de la adición de NaNO₂ (314 mg, 4,55 mmol) y NaI (853 mg, 5,69 mmol) en agua (5 ml). La reacción se calentó gradualmente hasta ta y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., Na₂S₂O₃ ac. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio *N*-[(10*R*,14*S*)-5-yodo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (772 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 522,2 (M+H)⁺.

25

30

30C. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-ciano-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



35

A una solución de DMF (4 ml) de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-yodo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (208 mg, 0,40 mmol), se le añadieron Zn (26,1 mg, 0,40 mmol), Zn(CN)₂ (115 mg, 0,98 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con Ar. Se añadió Pd(P(*t*-Bu₃))₂ (27 mg, 0,05 mmol). La reacción se purgó con Ar. El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró para retirar el sólido y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal seguido de HPLC de fase inversa dio *N*-[(10*R*,14*S*)-5-ciano-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato trifluoroacetato de *tert*-butilo (93 mg, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 421,3 (M+H)⁺.

40

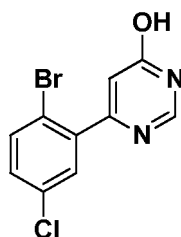
30D. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-

1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo

5 A una solución de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-ciano-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato trifluoroacetato de *tert*-butilo (41 mg, 0,077 mmol) en DCM (1,2 ml), se le añadió TFA (0,30 ml, 3,84 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h antes de concentrarse. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH, se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃. La retirada del disolvente dio (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (21 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 321,5 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 31

Preparación de 6-(2-bromo-5-clorofenil)pirimidin-4-ol



15

31A. Preparación de 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina

20 A una suspensión de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (100 mg, 0,424 mmol) y *p*TsOH·H₂O (97 mg, 0,509 mmol) en CH₃CN (20 ml) se le añadió CuBr₂ (9,48 mg, 0,042 mmol). Después, se añadió nitrito de *t*-butilo (0,067 ml, 0,509 mmol) seguido de TBAB (274 mg, 0,849 mmol) y la reacción se agitó a ta. Después de 2 h, se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina (115 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 299,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,04 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H).

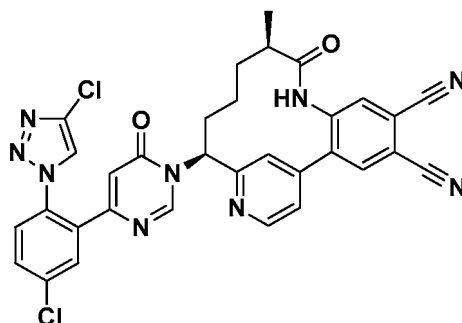
25

31B. Preparación de 6-(2-bromo-5-clorofenil)pirimidin-4-ol

30 Se preparó 6-(2-bromo-5-clorofenil)pirimidin-4-ol de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 5 para la síntesis de 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, reemplazando 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol con 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina. EM (IEN) *m/z*: 285,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J*=8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H).

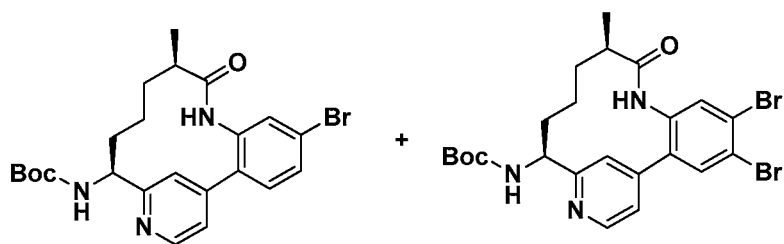
35 Ejemplo 32

Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4,5-dicarbonitrilo



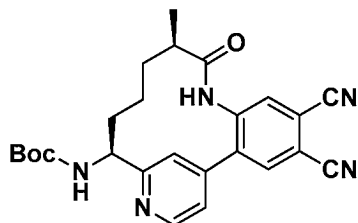
40

32A. *N*-[(10*R*,14*S*)-4,5-Dibromo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



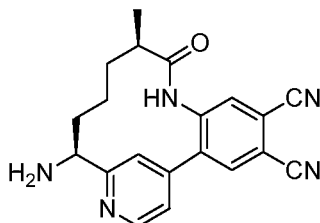
5 A una suspensión de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (490 mg, 1,19 mmol) en ACN (47,7 ml) se le añadió *p*TsOH·H₂O (454 mg, 2,39 mmol). Se añadió CuBr₂ (26,7 mg, 0,12 mmol) seguido de la adición de nitrito de *t*-butilo (0,19 ml, 1,43 mmol) y Bu₄NBr (770 mg, 2,39 mmol). Se añadió agua y la solución se extrajo DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat., salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio una mezcla 1:1 de *N*-[(10*R*,14*S*)-4,5-dibromo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butil y *N*-[(10*R*,14*S*)-5-bromo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (168 mg) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 552,1 (M+H)⁺.

15 32B. *N*-[(10*R*,14*S*)-4,5-Diciano-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



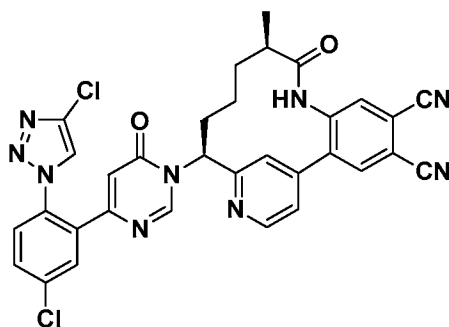
20 Una mezcla 1:1 de *N*-[(10*R*,14*S*)-4,5-dibromo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo y *N*-[(10*R*,14*S*)-5-bromo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (168 mg, 0,35 mmol) en un tubo de microondas se añadió a Zn(CN)₂ (62,4 mg, 0,53 mmol), Zn (6,95 mg, 0,11 mmol) y DMF (3,5 ml). La reacción se burbujeó a través de con Ar durante varios min. Después, se añadió Pd((*P*-tBu₃)₂)₂ (18,10 mg, 0,04 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa dio *N*-[(10*R*,14*S*)-4,5-diciano-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato trifluoroacetato de *tert*-butilo (30 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 446,3 (M+H)⁺.

30 32C. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4,5-dicarbonitrilo



35 A trifluoroacetato de *tert*-butil *N*-[(10*R*,14*S*)-4,5-diciano-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato (10 mg, 0,02 mmol) en un vial de 20 ml vial se le añadió HCl 4 N en dioxano (223 µl, 0,89 mmol). La reacción se agitó a ta durante 30 min, después se concentró para dar *bis*-clorhidrato de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4,5-dicarbonitrilo (7,5 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

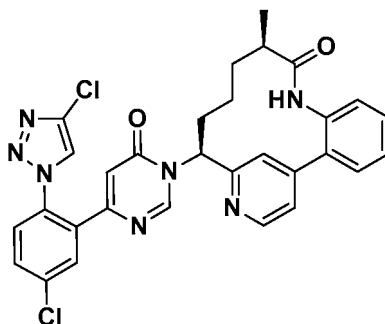
40 32D. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4,5-dicarbonitrilo



Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4,5-dicarbonitrilo (1,68 mg, rendimiento del 12 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 1291, usando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (6,1 mg, 0,02 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 9 y *bis*-clorhidrato de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4,5-dicarbonitrilo (7,5 mg, 0,02 mmol). EM (IEN) *m/z*: 636,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,03 (s a, 1H), 8,77 (s a, 1H), 8,29 - 8,06 (m, 2H), 7,88 - 7,55 (m, 6H), 7,46 (s a, 1H), 6,34 (s a, 1H), 6,07 (s a, 1H), 2,70 (s a, 1H), 2,19 (s a, 1H), 2,09 - 1,83 (m, 2H), 1,60 - 1,25 (m, 2H), 0,93 (s a, 3H), 0,52 (s, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,82 min, pureza = 98 %; Factor X_{1a} K_i = 2,1 nM, Calicreína plasmática K_i = 84 nM.

Ejemplo 33

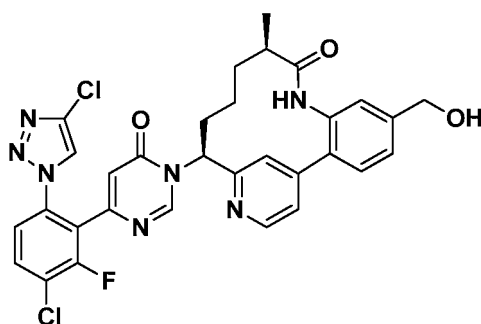
Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona



Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (97 mg, rendimiento del 13 %) por tratamiento de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (28 mg, 0,091 mmol) con 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (27 mg, 0,091 mmol) siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1291. CLEM *m/z* 586,2 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,82 - 8,74 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,76 (d, *J*=2,4 Hz, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,96 - 5,88 (m, 1H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 1H), 1,62 - 1,47 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,84 - 0,67 (m, 1H). Purea ortogonal 99 % con TR de 7,78 min; Factor X_{1a} K_i = 0,28 nM, Calicreína plasmática K_i = 23 nM.

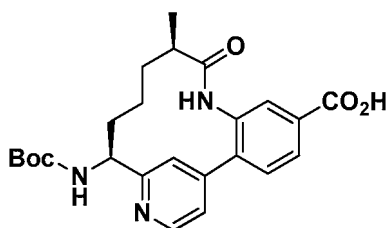
Ejemplo 34

trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-Cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



34A. Preparación de trifluoroacetato del ácido (10R,14S)-14-(((*tert*-butoxi)carbonyl)amino)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxílico

5

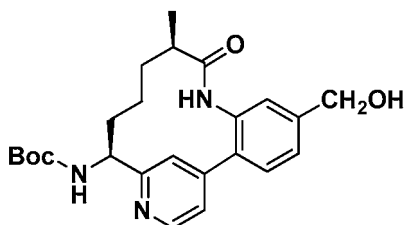


A una solución de (10R,14S)-14-(((*tert*-butoxi)carbonyl)amino)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxilato (60 mg, 0,13 mmol), preparado de una manera similar como la descrita en el Ejemplo 126D, en MeOH (2 ml) a ta se le añadió LiOH (0,40 ml, 0,79 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante una noche. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoroacetato del ácido (10R,14S)-14-(((*tert*-butoxi)carbonyl)amino)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxílico (63 mg, rendimiento del 86 % en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 440,5 (M+H)⁺.

10

34B. Preparación de *N*-[(10R,14S)-5-(hidroximetil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

15



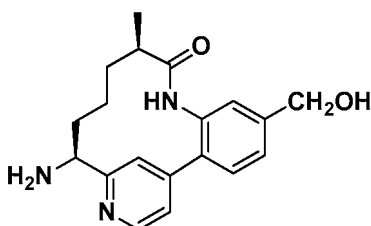
A una solución de trifluoroacetato del ácido (10R,14S)-14-(((*tert*-butoxi)carbonyl)amino)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxílico (63 mg, 0,11 mmol) en THF (1 ml) se le añadieron BOP (127 mg, 0,28 mmol) y DIEA (0,1 ml, 0,57 mmol). La solución se agitó a ta durante 30 min, después, se añadió en porciones NaBH₄ (86 mg, 2,28 mmol). Después de 5 min, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH, se enfrió a ta y se concentró para producir un producto sólido en bruto de color blanco, que se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal para dar *N*-[(10R,14S)-5-(hidroximetil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (30 mg, rendimiento del 61,9 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 426,3 (M+H)⁺

20

34C. Preparación de (10R,14S)-14-amino-5-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

25

30



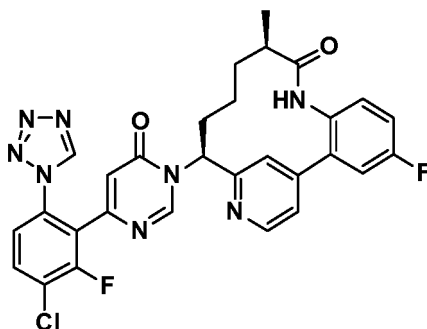
A una solución de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(hidroximetil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (30 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,16 ml, 2,11 mmol). La solución se agitó a ta durante 1 h, después se concentró. El residuo se disolvió en MeOH, se pasó a través de un cartucho de resina de HCO₃, se aclaró con MeOH. El filtrado se concentró para dar (10*R*,14*S*)-14-amino-5-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (23 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 326,08 (M+H)⁺.

34D. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-Cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (5,37 mg, rendimiento del 22 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 98, reemplazando (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carbonitrilo con (10*R*,14*S*)-14-amino-5-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona. EM (IEN) *m/z*: 634,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,90 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,09 - 5,96 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 2,72 (s a, 1H), 2,35 - 2,18 (m, 1H), 2,14 - 1,99 (m, 1H), 1,63 - 1,45 (m, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 1H), 1,01 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,86 - 0,58 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,28 min, pureza > 99 %; Factor X_{1a} K_i = 5,7 nM, Calicreína plasmática K_i = 120 nM.

Ejemplo 35

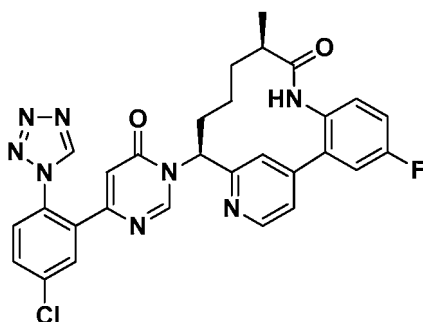
Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-Cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (6,4 mg, rendimiento del 43 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 126 usando 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 17 y (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 28. EM (IEN) *m/z*: 589,2 (M+H)⁺ RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,46 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J*=8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J*=5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J*=9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 2H), 6,69 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,01 (dd, *J*=12,5, 4,6 Hz, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 2,12 - 1,91 (m, 2H), 1,59 - 1,39 (m, 2H), 1,00 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,74 (s a, 1H) HPLC analítica (Método A): TR = 8,27 min, pureza = > 98 %; Factor X_{1a} K_i = 0,1 nM, Calicreína plasmática K_i = 8 nM.

Ejemplo 36

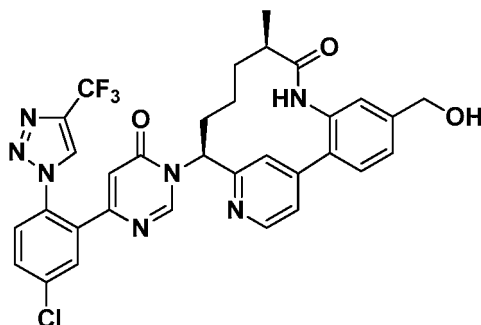
Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



- 5 Se preparó trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (17,6 mg, rendimiento del 46 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 35 reemplazando 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, con 6-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 20. EM (IEN) *m/z*: 571,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,41 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, *J*=2,2 Hz, 2H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,47 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=5,9 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,74 (dd, *J*=12,7, 4,7 Hz, 1H), 2,69 - 2,54 (m, 1H), 2,47 - 2,30 (m, 10 1H), 2,22 - 2,07 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,61 - 1,35 (m, 1H), 0,92 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,77 - 0,51 (m, 1H) HPLC analítica (Método A): TR = 8,22 min, pureza = > 99 %; Factor XIa Ki = 0,1 nM, Caliceína plasmática Ki = 8 nM.

Ejemplo 37

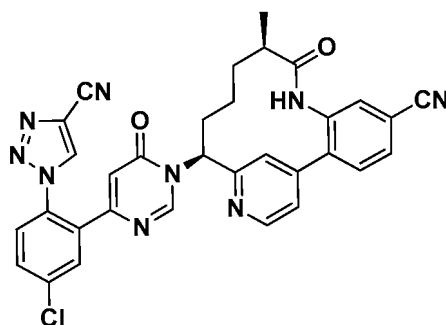
- 15 Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



- 20 Se preparó trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (7,7 mg, rendimiento del 29 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 34 reemplazando 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol con 6-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 15. EM (IEN) *m/z*: 650,08 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,86 (s, 2H), 8,68 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,62 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J*=7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,99 (dd, *J*=12,5, 4,6 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 2H), 1,60 - 1,44 (m, 2H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,74 (s, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,19 min, pureza = > 98 %; Factor XIa Ki = 0,18 nM, Caliceína plasmática Ki = 18 nM.

Ejemplo 38

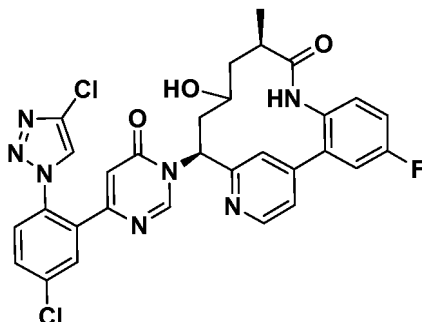
- 35 Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-(4-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-carbonitrilo



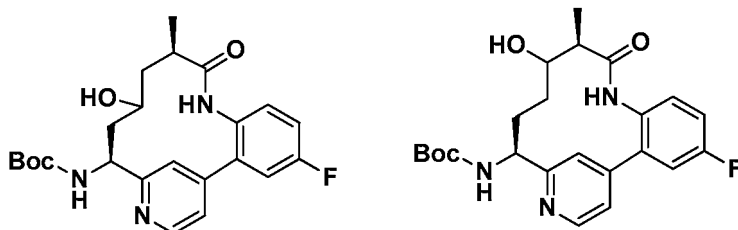
Se preparó trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (8,8 mg, rendimiento del 27 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 194 reemplazando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol con 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo, preparada como se describe en el Ejemplo 18. EM (IEN) *m/z*: 602,20 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,64 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,70 (m, 5H), 7,65 (s, 2H), 7,43 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,84 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 2,60 (s a, 1H), 2,15 (s a, 1H), 1,84 (s a, 2H), 1,34 (s a, 2H), 0,80 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 0,37 (s a, 1H) HPLC analítica (Método C): TR = 1,717 min, pureza = 100 %; Factor X_{1a} K_i = 0,21 nM, Caliceína plasmática K_i = 19 nM.

Ejemplo 39

15 Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



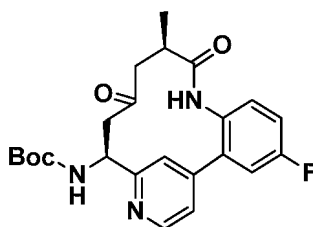
20 39A. Preparación de *N*-[(10R,14S)-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo y *N*-[(10R,14S)-4-fluoro-11-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



25 A una solución de *N*-[(10R,11E,14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (829 mg, 2,02 mmol) en THF (20,1 ml), se le añadió gota a gota BH₃·THF (2,02 ml, 2,02 mmol) a 0 °C. Después de la adición, el baño de agua enfriada con hielo se retiró y la reacción se calentó a ta y se agitó durante 3 h. Se añadió BH₃·THF adicional (3,02 ml, 3,02 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de NaOAc (13,43 ml, 40,3 mmol) seguido de la adición gota a gota de H₂O₂ (5,29 ml, 60,4 mmol). Después, la reacción se calentó a ta y se agitó a ta durante 1 h. Después, la reacción se interrumpió con agua (5 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio *N*-[(10R,14S)-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo y *N*-[(10R,14S)-4-fluoro-11-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-

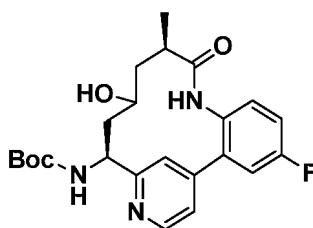
il]carbamato de *tert*-butilo (625 mg, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido (mezcla de 4 diastereómeros). EM (IEN) m/z : 430,1 (M+H)⁺.

39B. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9,12-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



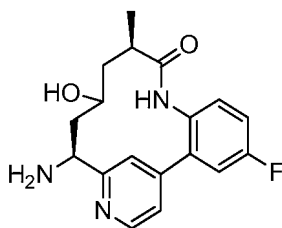
A una solución de *N*-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo y *N*-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-11-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (391 mg, 0,91 mmol) en DCM (9,10 ml), se le añadió reactivo de Dess Martin (502 mg, 1,184 mmol) a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con H₂O, NaHCO₃ y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio *N*-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9,12-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (257 mg, 66 %). EM (IEN) m/z : 428,1 (M+H)⁺.

39C. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



A una suspensión de *N*-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9,12-dioxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (53 mg, 0,12 mmol) en MeOH (1,3 ml) a 0 °C, se le añadió NaBH₄ (23,45 mg, 0,620 mmol). Se formaron burbujas y la reacción se hizo transparente en varios minutos. Se añadió NH₄Cl sat. La reacción se concentró y se repartió entre DCM y NH₄Cl. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio *N*-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (33 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 430,2 (M+H)⁺.

39D. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



A una solución de *N*-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (25 mg, 0,06 mmol) en DCM (1 ml), se le añadió TFA (0,14 ml, 1,75 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en MeOH, se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃ y se concentró para dar (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (19 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 330,4 (M+H)⁺.

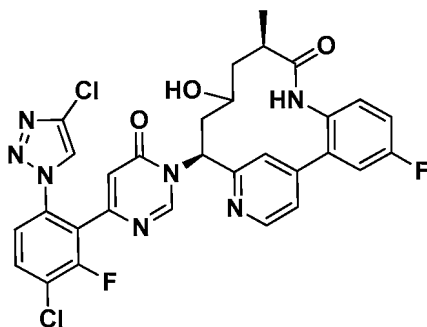
39E. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-

9-ona

Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (17,5 mg, rendimiento del 61 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 1291 usando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (11,7 mg, 0,04 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 9 y (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (12,5 mg, 0,04 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 28. EM (IEN) *m/z*: 620,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,34 - 8,33 (m, 1H), 7,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J*=6,2, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J*=5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J*=9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 2H), 6,36 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J*=11,3, 5,8 Hz, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,80 (ddd, *J*=7,0, 5,6, 3,3 Hz, 2H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 1,61 (ddd, *J*=14,8, 8,6, 5,8 Hz, 1H), 1,11 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,09 min, pureza = 97 %; Factor X_{1a} K_i = 0,87 nM, Caliceína plasmática K_i = 40 nM.

Ejemplo 40

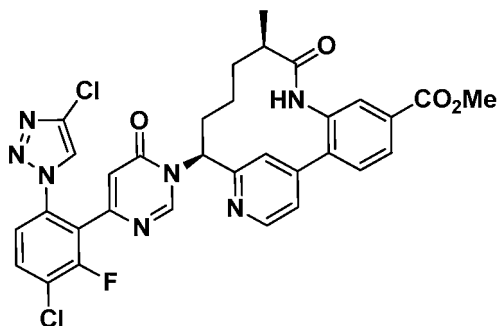
Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

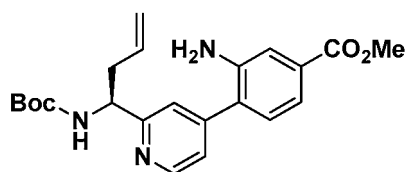


Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (14,0 mg, rendimiento del 40 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 1291, usando bromhidrato de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (19 mg, 0,05 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 10 y (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (15 mg, 0,05 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 28. EM (IEN) *m/z*: 638,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,14 (s, 1H), 8,76 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,89 (dd, *J*=8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (dt, *J*=7,0, 1,7 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J*=8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,07 (dd, *J*=11,1, 5,8 Hz, 1H), 2,91 - 2,79 (m, 2H), 2,53 - 2,42 (m, 1H), 2,28 - 2,13 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,15 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,40 min, pureza = 98 %; Factor X_{1a} K_i = 0,24 nM, Caliceína plasmática K_i = 13 nM.

Ejemplo 41

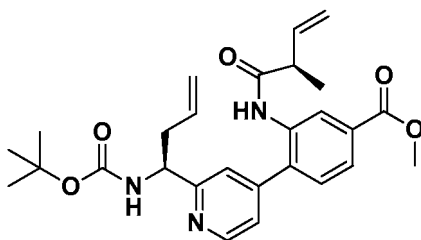
Preparación de trifluoroacetato de metil (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxilato

41A. Preparación de 3-amino-4-{2-[(1*S*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il}benzoato de metilo



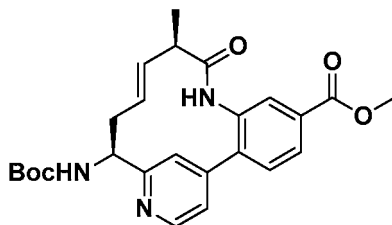
5 Un matraz cerrado herméticamente que contenía *N*-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo, preparado como se describe en el Ejemplo 23 (2 g, 7,07 mmol) y clorhidrato del ácido (2-amino-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (1,72 g, 7,43 mmol) en DMSO (35,4 ml) y agua (0,64 ml, 35,4 mmol) se purgó con Ar durante 30 min. Después, se añadieron K₃PO₄ 3 M (3,00 g, 14,15 mmol) y complejo de Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0,52 g, 0,71 mmol). La mezcla de reacción de color rojo oscuro se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 48 h. Se añadieron clorhidrato del ácido (2-amino-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (0,51 g, 2,22 mmol) y complejo de Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0,39 g, 0,53 mmol) adicionales. La reacción se purgó con Ar, se cerró herméticamente y se volvió a calentar a 90 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un aceite color negro. La purificación por cromatografía de fase normal dio 3-amino-4-{2-[(1*S*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il}benzoato de metilo (2,3 g, 82 %) en forma de una espuma de color naranja. EM (IEN) *m/z*: 398,2 (M+H)⁺.

41B. Preparación de 4-{2-[(1*S*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il}-3-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]benzoato de metilo



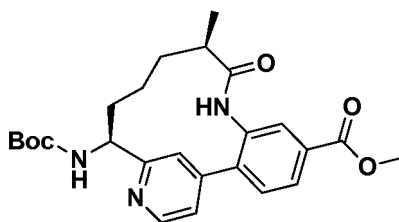
20 A una solución transparente, enfriada (-10 °C) de 3-amino-4-{2-[(1*S*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il}benzoato de metilo (2,3 g, 5,79 mmol) y ácido (2*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,87 g, 8,68 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 2, en EtOAc (57,9 ml) se le añadieron piridina (1,40 ml, 17,36 mmol) y T3P® (6,82 ml, 11,57 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a ta. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. sat. y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-{2-[(1*S*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il}-3-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]benzoato de metilo (2,42 g, 87 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 480,2 (M+H)⁺.

30 41C. Preparación de (10*R*,11*E*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaene-5-carboxilato de metilo



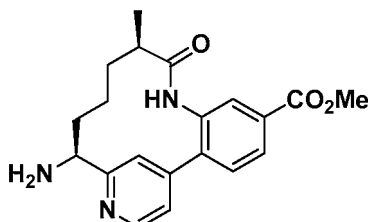
35 A una solución de metilo 4-{2-[(1*S*)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il}-3-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]benzoato de metilo (2,57 g, 5,04 mmol) en DCM (720 ml), se le añadió *p*TsOH·H₂O (1,05 g, 5,54 mmol). La mezcla de reacción se purgó con Ar durante 30 min, después se calentó a 40 °C y se agitó a 40 °C durante 1 h con corriente continua de Ar. En un matraz independiente, se añadió un catalizador Grubbs de segunda generación (0,86 g, 1,01 mmol) a DCM (10 ml). La solución de color burdeos oscuro se añadió gota a gota durante 30 min a la solución que contenía el reactivo. La solución resultante de color pardo transparente se agitó a 40 °C durante una noche. La solución se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio (10*R*,11*E*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaene-5-carboxilato de metilo (1,63 g, 72 %) en forma de un sólido de color parduzco. EM (IEN) *m/z*: 452,1 (M+H)⁺.

41D. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carboxilato de metilo



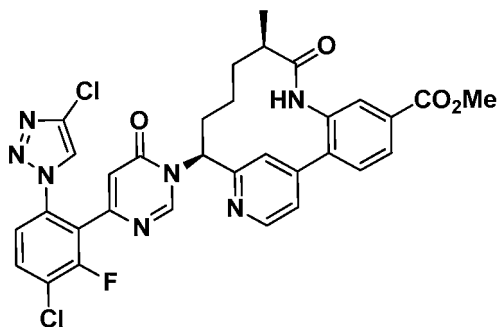
5 A una solución de (10*R*,11*E*,14*S*)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaeno-5-carboxilato de metilo (1,63 g, 3,61 mmol) en EtOAc (120 ml) se le añadió PtO₂ (0,123 g, 0,542 mmol), y la solución se purgó y se rellenó con H₂ (3 x). La reacción se agitó a ta en H₂ durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, se aclaró con EtOAc, MeOH y se concentró para dar (10*R*,14*S*)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carboxilato de metilo (1,59 g, 97 %) en forma de un sólido de color parduzco. EM (IEN) *m/z*: 454,1 (M+H)⁺.

15 41E. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxilato de metilo



20 A una solución de (10*R*,14*S*)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carboxilato de metilo (163 mg, 0,36 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió TFA (0,83 ml, 10,80 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se concentró y se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., se extrajo (2 x) y después se extrajo con MeOH al 10 %/DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxilato de metilo (91 mg, 72 %) en forma de un sólido de color parduzco. EM (IEN) *m/z*: 454,4 (M+H)⁺.

41F. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxilato de metilo

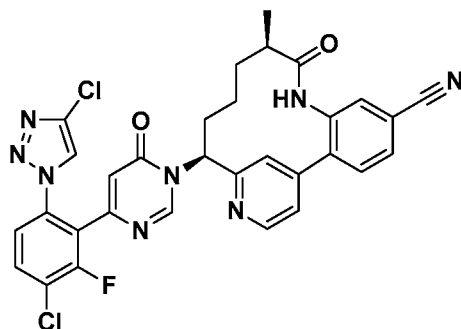


30 Se preparó (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxilato de metilo (21 mg, 34 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 1291 usando bromhidrato de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (32 mg, 0,08 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 10, (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxilato de metilo (27,8 mg, 0,08 mmol). EM (IEN) *m/z*: 662,2.1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,08 (dd, *J*=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,55 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,3, 4,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,69 (s a, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 2H), 1,57 - 1,40 (m, 2H), 0,97 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,70 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,12 min, pureza = 98 %; Factor X_{1a} K_i = 5,7 nM,

Caliceína plasmática Ki = 120 nM.

Ejemplo 42

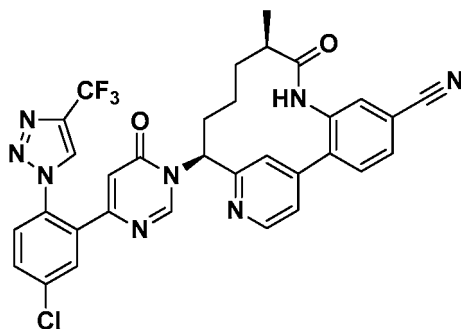
- 5 Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo



- 10 Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (3,9 mg, rendimiento del 13 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 1291, usando 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (13 mg, 0,04 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 10, y (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (16 mg, 0,04 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 30. EM (IEN) *m/z*: 629,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,89 (dd, *J*= 8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J*=8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,06 (dd, *J*=13,1, 4,7 Hz, 1H), 2,70 (s a, 1H), 2,24 (t, *J*=12,5 Hz, 1H), 2,12 - 1,90 (m, 2H), 1,63 - 1,29 (m, 2H), 0,98 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,68 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,27 min, pureza = 98 %; Factor X_{1a} Ki = 0,12 nM, Caliceína plasmática Ki = 8 nM.

Ejemplo 43

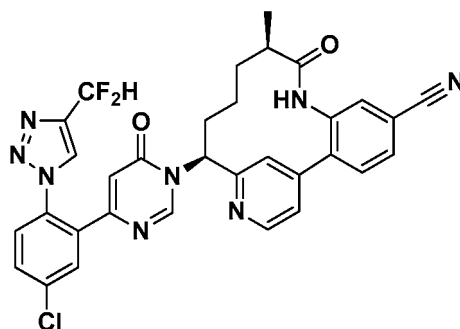
- 25 Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo



- 30 Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (10,5 mg, rendimiento del 62 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 1291, reemplazando (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2.6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, con (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (10 mg, 0,03 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 30. EM (IEN) *m/z*: 645,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 3H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,63 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,01 (dd, *J*=12,7, 5,0 Hz, 1H), 2,67 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 2,06 - 1,87 (m, 2H), 1,57 - 1,36 (m, 2H), 0,95 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,62 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 10,1 min, pureza = 100 %; Factor X_{1a} Ki = 3 nM, Caliceína plasmática Ki = 32 nM.

Ejemplo 44

Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-*il*]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-*il*)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo



5

Se preparó trifluoroacetato de(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-*il*]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-*il*)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (10,5 mg, rendimiento del 53 %) se preparó de una manera similar como se describe en el Ejemplo 1291, usando 6-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-*il*]fenil}pirimidin-4-ol (8,6 mg, 0,03 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 16, y (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (10 mg, 0,03 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 30. EM (IEN) *m/z*: 627,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,55 - 8,52 (m, 1H), 7,88 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 4H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,62 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*=5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,15 - 6,83 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,99 (dd, *J*=12,5, 5,1 Hz, 1H), 2,67 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 2,07 - 1,85 (m, 2H), 1,59 - 1,32 (m, 2H), 0,95 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,63 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,51 min, pureza = 100 %; Factor X_{1a} K_i = 0,8 nM, Calicreina plasmática K_i = 60 nM.

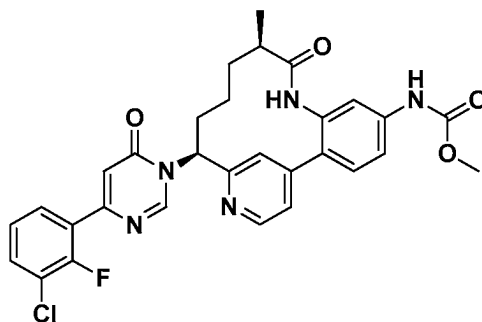
10

15

Ejemplo 45

20

Preparación de trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-*il*]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-*il*]carbamato



25

45A. Preparación de (S)-*N*-((S)-1-(4-cloropiridin-2-*il*)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

A una mezcla enfriada (0-5 °C) de InCl₃ (13,56 g, 61,3 mmol) en THF (170 ml) se le añadió gota a gota durante 30 min bromuro de alilmagnesio (1 M en Et₂O) (62 ml, 61,3 mmol). La reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h a ta, se añadió una solución de cloro-2-[(*E*)-2-[(*S*)-2-metilpropano-2-sulfinil]etenil]piridina (10 g, 40,9 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 19, en EtOH (170 ml). Después de 2-3 h, la reacción se concentró al vacío a 50-55 °C. El material en bruto se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar (S)-*N*-((S)-1-(4-cloropiridin-2-*il*)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (13,5 g, 106 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 287,2 (M+H)⁺. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

35

45B. Preparación de 1-(4-cloropiridin-2-*il*)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo

Se disolvió (S)-*N*-((S)-1-(4-cloropiridin-2-*il*)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (75 g, 261 mmol) en MeOH (1500 ml). Se añadió HCl 6 N (750 ml, 4,5 mol). La reacción se agitó a ta durante 2-3 h y después se concentró. El residuo se diluyó con agua (2 l), se lavó con EtOAc (500 ml). La capa acuosa se basificó con Na₂CO₃ sat., se extrajo en EtOAc (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l) y salmuera (1 x 1 l), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío a 50-55 °C para dar el producto en bruto (43 g, 90 %). EM (IEN) *m/z*:

40

183,2 (M+H)⁺. El producto en bruto (42 g, 230 mmol) se disolvió en DCM (420 ml), se añadió Et₃N (32,1 ml, 230 mmol) seguido de la adición gota a gota de BOC₂O (53,4 ml, 230 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2-3 h. La reacción se diluyó con exceso de DCM (1 l), se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (61 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 283,2 (M+H)⁺.

45C. Preparación de 1-(4-(2-amino-4-nitrofenil)piridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo

10 A un RBF se le añadieron 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (3,33 g, 11,78 mmol), 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitro-fenilamina, preparada como se describe en el Ejemplo 1, (5,89 g, 23,55 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,962 g, 1,178 mmol) y K₃PO₄ (5,00 g, 23,55 mmol). El RBF se equipó con un condensador de reflujo, después el aparato se purgó con Ar durante varios min. Después, se añadió DMSO desgasificado (58,9 ml) seguido de agua desgasificada (1,1 ml, 58,9 mmol). La suspensión de color naranja brillante se calentó a 90 °C durante 6 h y después se enfrió a ta y se agitó durante una noche. La reacción se filtró a través de un embudo Buchner, aclarándose con EtOAc para retirar el sólido. Después, el filtrado se repartió entre EtOAc y agua que dio una emulsión. Se añadió salmuera para romper la emulsión y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite espeso de color oscuro que pesaba 10,2 g. La purificación por cromatografía en columna dio 1-(4-(2-amino-4-nitrofenil)piridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo en forma de una espuma naranja (2,90 g, 64 %). EM (IEN) 385,1 (M+H)⁺.

45D. Preparación de 1-(4-(2,4-diaminofenil)piridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo

25 A una solución de color naranja, transparente de 1-(4-(2-amino-4-nitrofenil)piridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (2,9 g, 7,54 mmol) en MeOH (75 ml), se le añadieron secuencialmente Zn (4,93 g, 75 mmol) y NH₄Cl (4,04 g, 75 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 4 h. La reacción se filtró y la solución se concentró para dar un residuo producido de color amarillo-oscuro. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 0,25 M (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con HCl 0,25 M (50 ml). Las capas acuosas combinadas se basificaron con K₂HPO₄ 1,5 M y después se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 1-(4-(2,4-diaminofenil)piridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (2,63 g, 98 %) en forma de una espuma de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 355,2 (M+H)⁺.

35 45E. Preparación de éster metílico del ácido {3-amino-4-[2-((S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-piridin-4-il]fenil}carbámico

A una solución de color pardo, transparente, enfriada (-78 °C) de 1-(4-(2,4-diaminofenil)piridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (2,63 g, 7,42 mmol) y piridina (0,600 ml, 7,42 mmol) en DCM (74,2 ml), se le añadió gota a gota durante 30 min cloroformato de metilo (0,516 ml, 6,68 mmol). La reacción se agitó a -78 °C. Después de 1,5 h, la reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. y la reacción se calentó a ta. La reacción se diluyó con DCM y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat., salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y después, se añadió hexano (300 ml) para dar una suspensión de color pardo con una sustancia pegajosa gomosa de color pardo en el fondo. La mezcla se sonicó para dar una solución principalmente clara con la sustancia de color pardo en el fondo. La solución se decantó y la sustancia del fondo se aclaró con hexano y se secó para dar éster metílico del ácido {3-amino-4-[2-((S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-piridin-4-il]fenil}carbámico (2,7 g, 88 %) en forma de una espuma de color ligeramente pardo. EM (IEN) *m/z*: 413,2 (M+H)⁺.

50 45F. Preparación de N-(4-{2-[(1S)-1-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il)-3-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]fenil}carbamato de metilo

A una solución de ácido (R)-2-metilbut-3-enoico, preparado como se describe en el Ejemplo 2, (1,201 g, 12,00 mmol), éster metílico del ácido {3-amino-4-[2-((S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-piridin-4-il]fenil}carbámico (3,3 g, 8,00 mmol), piridina (1,937 ml, 24,00 mmol) en EtOAc (40,0 ml) a -10 °C en Ar, se le añadió gota a gota una solución de T3P®(50 % en peso en EtOAc) (9,52 ml, 16,00 mmol). La solución resultante se agitó a -10 °C, después se dejó calentar gradualmente hasta ta durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ ac. sat. dos veces, después, al capa acuosa combinada se extrajo de nuevo con EtOAc. Las fases EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar N-(4-{2-[(1S)-1-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il)-3-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]fenil}carbamato de metilo (4,06 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,87 - 5,73 (m, 2H), 5,16 - 5,02 (m, 4H), 4,79 - 4,71 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 495,1 (M+H)⁺.

45G. Preparación de *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo

5 A un RBF se le añadieron *N*-(4-{2-[(1*S*)-1-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]but-3-en-1-il]piridin-4-il}-3-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]fenil)carbamato de metilo (0,5 g, 1,011 mmol), TsOH·H₂O (0,212 g, 1,112 mmol) y DCM (84 ml). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la solución de color amarillo transparente se desgasificó con Ar durante 30 min. Después, la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. Después, se añadió gota a gota una solución de catalizador Grubbs de segunda generación (0,172 g, 0,202 mmol) en DCM (2 ml) a la mezcla de reacción. Después de 4 h a reflujo, la reacción se enfrió a ta, se lavó con Na₂CO₃ sat., salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color pardo. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo (0,336 g, rendimiento del 71,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,75 - 5,65 (m, 1H), 4,60 (dd, *J* = 11,3, 3,6 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 15,1, 9,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,30 (s a, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z*: 467,2 (M+H)⁺.

45H. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo.

20 Se disolvió *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-5-il]carbamato de metilo en 200 ml de MeOH, se purgó y se relleno con Ar. Después, se añadió Pd al 10 %/C (0,684 g, 0,643 mmol) y el recipiente de reacción se purgó y se relleno con Ar, después se purgó y se relleno con H₂ (3 x), y después se agitó a ta a 0,38 MPa (55 psi) de H₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® en atmósfera de N₂ para retirar el material sólido y el sólido recogido se lavó con cantidades copiosas de MeOH. El filtrado resultante de color oscuro se filtró además a través de 6x autoviales Whatman y 6x filtros de jeringa de 0,2 µm de 2 nailones objetivo en N₂ para producir una solución transparente, incolora, que se concentró al vacío para proporcionar *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil] amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (3 g, 6,4 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,87 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (dd, *J* = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,60 (s a, 1H), 1,84 - 1,55 (m, 3H), 1,34 (s, 9H), 1,21 - 1,06 (m, 2H), 0,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,11 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z*: 469,0 (M+H)⁺.

45I. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, monotrifluoroacetato

40 A *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (3 g, 6,40 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadió TFA (14,80 ml, 192 mmol). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, monotrifluoroacetato (3,8 g, 6,4 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 369,0 (M+H)⁺.

45J. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, diclorhidrato

50 A un matraz que contenía *N*-[(10*R*,14*S*)-14-1[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (0,880 g, 1,878 mmol) se le añadió HCl 4,0 M en dioxano (21,13 ml, 85 mmol). La suspensión resultante se sonicó para dar una solución de color amarillo, transparente. Después de 5 a 10 min, se formó un precipitado. Después de 1 h, la reacción se detuvo y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se aclaró con dioxano y se secó al aire para dar un sólido de color amarillo, higroscópico. El sólido se disolvió en MeOH, se concentró y se liofilizó para dar *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, diclorhidrato (0,7171 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 369,3 (M+H)⁺.

45K. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo

60 Se disolvió diclorhidrato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato (0,100 g, 0,227 mmol) en MeOH (1 ml) para dar una solución de color verde pálido, transparente. La solución se añadió a un cartucho de resina MP PL-HCO₃ SPE aclarado previamente con AGILENT® StratoSpheres. La filtración por gravedad, eluyendo con MeOH, dio un filtrado de color ligeramente rosa, transparente. La concentración proporcionó *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (0,080 g, 84 %) en forma de un sólido de color rosa.

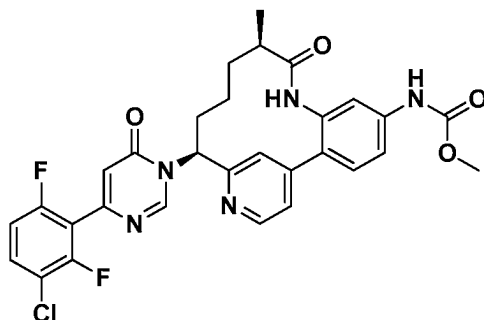
45L. Preparación de trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato

- 5 A un vial de presión de 1 dram que contenía una suspensión de color blanco de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (15,0 mg, 0,041 mmol) en CH₃CN (0,27 ml), se le añadieron 6-(3-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, Ejemplo 3, (10,97 mg, 0,049 mmol) y HATU (0,020 g, 0,053 mmol). Se añadió CH₃CN adicional (0,1 ml) para facilitar la mezcla. A continuación, se añadió DBU (9,21 µl, 0,061 mmol) y la suspensión resultante de color amarillo brillante se agitó a ta.
- 10 Después de 2 h, se añadió DMF/MeOH 5:1 (1,5 ml) a la reacción para dar una suspensión de color amarillo, transparente. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó, después de la concentración y liofilización, trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato (0,0112 g, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 576,3 (M+H)⁺ y 578,3 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 8,58 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J*=8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 5,95 - 5,89 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,03 - 1,86 (m, 2H), 1,46 - 1,34 (m, 2H), 0,83 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 0,50 - 0,34 (m, 1H). RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ -73,42, -117,25. HPLC analítica (Método A): TR = 8,46 min, pureza = 97 %; Factor X_{1a} K_i = 7 nM, Caliceína plasmática K_i = 78 nM.

20 Ejemplo 46

Preparación de trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato

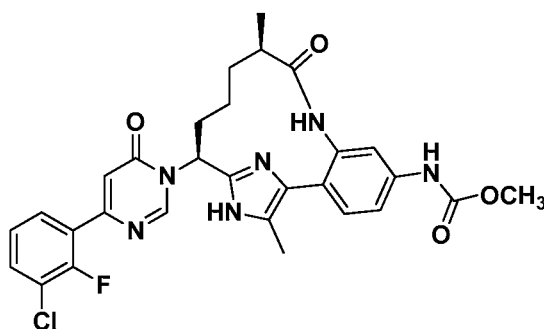
25



- A un vial de 1 dram que contenía una suspensión de color blanco de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (20 mg, 0,054 mmol) en CH₃CN (0,36 ml) se le añadió 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato, preparado como se describe en el Ejemplo 4, (0,021 g, 0,065 mmol) y HATU (0,027 g, 0,071 mmol). A continuación, se añadió DBU (0,022 ml, 0,147 mmol) y la solución resultante de color amarillo brillante se agitó a ta. Con el tiempo se formó un precipitado. Después de 2 h, se diluyó con 5:1 de DMF/MeOH (1,5 ml) para dar una solución de color amarillo, transparente. La purificación por cromatografía de fase inversa (2 x) dio después de la concentración y liofilización, trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato (0,0059 g, rendimiento del 15,3 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 594,2 (M+H)⁺ y 596,2 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,61 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,79 (td, *J*=8,7, 5,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,33 (td, *J*=9,1, 1,7 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,98 - 5,91 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,48 - 1,35 (m, 2H), 0,85 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,49 - 0,33 (m, 1H). RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-d₆) δ -73,42 (s), -113,62 (d, *J*=4,3 Hz), -113,76 (d, *J*=4,3 Hz). HPLC analítica (Método A): TR = 7,97 min, pureza = 98,9 %; Factor X_{1a} K_i = 0,57 nM, Caliceína plasmática K_i = 13 nM.

45 Ejemplo 47

Preparación de trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1.0^{2.7}] octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato



47A. Preparación de éster metílico del ácido {3-bromo-4-[2-((S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-3H-imidazol-4-il]fenil}carbámico

5 A un RBF de 500 ml que contenía una solución de color amarillo, transparente de (2S)-2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino}pent-4-enoato de 2-{2-bromo-4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-2-oxoetilo (8,77 g, 18,07 mmol) en xileno (181 ml) se le añadió NH₄OAc (13,93 g, 181 mmol). El matraz se equipó con una trampa Dean-Stark y un condensador de reflujo y después, la reacción se calentó a 140 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a ta. La reacción de color naranja oscuro se diluyó con EtOAc (400 ml) y después se lavó con K₂HPO₄ 1,5 M (2 x 150 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar una espuma de color pardo que pesaba 11,06 g. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4,61 g (55 %) de éster metílico del ácido {3-bromo-4-[2-((S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-3H-imidazol-4-il]fenil}carbámico en forma de una espuma de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 467,1 (M+2+H)⁺.

47B. Preparación de éster metílico del ácido {3-bromo-4-[2-((S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}carbámico

20 A una solución a 0 °C de éster metílico del ácido {3-bromo-4-[2-((S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-3H-imidazol-4-il]fenil}carbámico (15 g, 32,2 mmol) en THF (77 ml), se le añadió *N,N*-diciclohexilmetilamina (7,52 ml, 35,5 mmol) seguido de la adición gota a gota de SEM-Cl (6,29 ml, 35,5 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se dejó calentar lentamente a ta. Después de 18 h, la suspensión de color amarillo se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 12,24 g (63,8 %) de éster metílico del ácido {3-bromo-4-[2-((S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}carbámico en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 595,1 (M+H)⁺ y 597,2 (M+2+H)⁺.

47C. Preparación de éster metílico del ácido {3-amino-4-[2-((S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}carbámico

30 Un vial de paredes gruesas que contenía {éster metílico del ácido 3-bromo-4-[2-((S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}carbámico (2 g, 3,36 mmol), CuI (128 mg, 0,672 mmol), L-prolina (155 mg, 1,343 mmol) y K₂CO₃ (1,392 g, 10,07 mmol) en DMSO (6,72 ml) se purgó y se volvió a llenar con Ar (3 x). Después se añadió NH₄OH ac. al 28 % (0,61 ml, 4,37 mmol). El vial se cerró herméticamente con un tapón de rosca recubierto de teflon y la reacción se calentó a 85 °C. Después de 20 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 1,05 g (58,8 %) de éster metílico del ácido {3-amino-4-[2-((S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}carbámico en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 532,5 (M+H)⁺.

47D. Preparación de *N*-[(1S)-1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]fenil}-1-[(2-trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-imidazol-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

45 A una solución enfriada (0 °C) de éster metílico del ácido {3-amino-4-[2-((S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil}carbámico (7,71 g, 14,50 mmol) en EtOAc (72,5 ml), se le añadió ácido (*E*)-2-metilbut-3-enoico, preparado como se describe en el Ejemplo 2, (1,742 g, 17,40 mmol) y piridina (3,52 ml, 43,5 mmol). A continuación, se añadió gota a gota T3P® (50 % en EtOAc) (17,26 ml, 29,0 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1,5 h, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. y la reacción se agitó hasta que cesó el desprendimiento de gas. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color naranja. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó *N*-[(1 S)- 1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]fenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (7,03 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 614,5 (M+H)⁺.

55 47E. Preparación de *N*-[(10R,11E,14S)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-

8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de *N*-[(1*S*)-1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]fenil}-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1*H*-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (7,03 g, 11,45 mmol) en DCM (1,000 ml), se le añadió TsOH·H₂O (2,396 g, 12,60 mmol) y la mezcla se purgó con Ar durante 30 min. Después, el matraz se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. Después, la reacción se enfrió a 30 °C y se añadió un catalizador Grubbs de segunda generación (1,070 g, 1,260 mmol) en una porción y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. Al día siguiente, se añadió catalizador Grubbs de segunda generación adicional (0,5 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 7 h. La reacción se enfrió a ta y se añadió NaHCO₃ sat. (25 ml) a la reacción y la reacción se agitó durante 15 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio un sólido de color pardo. La trituración en DCM proporcionó *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (2,2 g, rendimiento del 32,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 586,4 (M+H)⁺.

47F. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

Se purgó una solución de color pardo oscuro de *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo [13,2. 1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (1,71 g, 2,92 mmol) en EtOAc (97 ml) con Ar durante 30 min. Después, se añadió PtO₂ (0,066 g, 0,292 mmol) y se burbujeó gas H₂ de un globo a través de la mezcla de reacción durante varios min. La reacción se agitó en una atmósfera de H₂. Después de 24 h, se añadió una cantidad adicional de PtO₂ (0,192 g, 0,876 mmol) y la reacción se agitó en una atmósfera de H₂. Después de 21 h, la reacción se detuvo. El recipiente se purgó con Ar (3 x), después se añadió CELITE® y la reacción se filtró aclarándose con EtOAc. El filtrado resultante de color amarillo pardo, transparente se concentró para dar un sólido de color blanquecino que pesaba 1,66 g. La recristalización en MeOH (30 ml) dio *N*-[(10*R*,14*S*)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0,575 g, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 588,4 (M+H)⁺.

47G. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-17-bromo-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

A un RBF se le añadió *N*-[(10*R*,14*S*)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}] octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (1,32 g, 2,246 mmol) y CHCl₃ (100 ml). La reacción se enfrió a 0 °C y después, se añadió NBS (400 mg, 2,246 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Después de este tiempo, la reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar *N*-[(10*R*,14*S*)-17-bromo-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo [13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 666,3 (M+H)⁺.

47H. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10,17-dimetil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

A un vial de microondas se le añadieron *N*-[(10*R*,14*S*)-17-bromo-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,450 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (73,5 mg, 0,090 mmol), ácido metilborónico (404 mg, 6,75 mmol) y dioxano (15 ml). La reacción se purgó con Ar y después se cerró herméticamente. Después, la reacción se agitó a 150 °C en un microondas durante 15 min. Después, la reacción se enfrió a ta y se repartió entre EtOAc (15 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl sat. (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal para dar *N*-[(10*R*,14*S*)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10,17-dimetil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (175 mg, rendimiento del 64,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 602,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, *J*=0,9 Hz, 2H), 5,58 - 5,47 (m, 2H), 4,97 (s a, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 5H), 2,63 (s a, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,99 (s a, 2H), 1,52 (d, *J*=11,7 Hz, 2H), 1,43 - 1,24 (m, 10H), 0,98 - 0,89 (m, 5H), 0,80 - 0,57 (m, 1H), 0,03 (m, 9H).

47I. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10,17-dimetil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo

A una solución de color pardo de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10,17-dimetil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo [13,2.1,0^{1,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0,51 g, 0,847 mmol) en DCM (10 ml), se le añadió TFA (2,50 ml). La solución resultante de color verde oscuro se agitó a ta durante 1 h y después la reacción se concentró. El sólido resultante de color amarillo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. (2x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar *N*-

[(10*R*,14*S*)-14-amino-10,17-dimetil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo (0,38 g, rendimiento del 89 %), en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 502,4 (M+H)⁺.

- 5 47J. Preparación de trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato

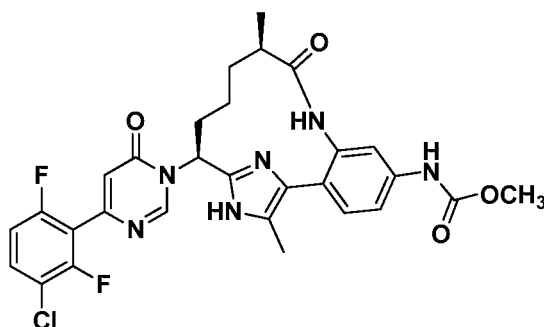
A un vial de presión de 1 dram que contenía una suspensión de color blanco de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10,17-dimetil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo (0,023 g, 0,046 mmol) en CH₃CN (0,31 ml), se le añadió 6-(3-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 3, (0,012 g, 0,055 mmol) y HATU (0,023 g, 0,060 mmol). La suspensión resultante de color amarillo se agitó a ta durante unos pocos min. Después, se añadió DBU (10,37 µl, 0,069 mmol) y la solución resultante de color amarillo brillante se agitó a ta. Después de 2 h, se añadió DMF/MeOH 5:1 (1,5 ml) para dar una solución de color amarillo, transparente. La purificación por cromatografía de fase inversa dio, después de la concentración, trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}] octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato (0,0130 g, rendimiento del 34,4 %) en forma de un residuo incoloro, transparente. EM (IEN) *m/z*: 709,5 (M+H)⁺.

- 20 47K. Preparación de trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato

Una solución de color amarillo pálido, transparente de trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato (0,0130 g, 0,016 mmol) disuelto en HCl 4 M en dioxano (1,0 ml, 4,00 mmol) se calentó a 60 °C. Después de 1 h, la suspensión resultante se enfrió a ta y se concentró. El residuo se disolvió en 1:1 de DMF/MeOH. La purificación por cromatografía de fase inversa dio, después de la concentración y liofilización, trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo [13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato (0,0080 g, rendimiento del 72,4 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 579,3 (M+H)⁺ y 581,3 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, 60 °C, CD₃OD) δ 8,66 (s, 1H), 7,96 (ddd, *J*=8,0, 6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,29 (td, *J*=8,0, 1,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,80 (dd, *J*=11,7, 5,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,56 - 2,47 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 4H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,62 - 1,52 (m, 1H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H), 1,10 (d, *J*=7,2 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃) δ -77,01 (s), -118,10 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 6,04 min, pureza = 99,8 %; Factor Xla Ki = 1,1 nM, Caliceína plasmática Ki = 340 nM.

Ejemplo 48

- 40 Preparación de trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}] octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato

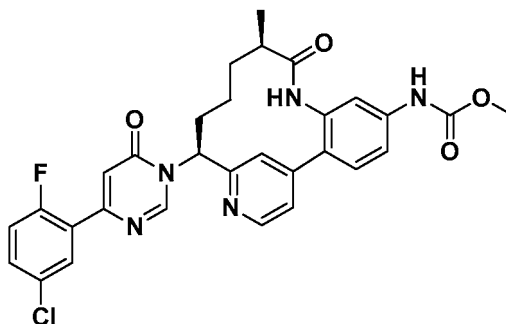


- 45 Se preparó trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato (0,0045 g, 11,7 % en dos etapas) de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 47 para la preparación de trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato, reemplazando 6-(3-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol con 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato, preparado como se describe en el Ejemplo 4. EM (IEN) *m/z*: 597,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃DO, 60 °C) δ 8,68 (s, 1H), 7,62 (ddd, *J*=9,1, 8,3, 5,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,57 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,13 (td, *J*=9,1, 1,8 Hz, 1H), 6,73 (d, *J*=0,5 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J*=11,8, 5,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,43 - 2,37 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,84 - 1,76 (m, 1H), 1,61 - 1,43 (m, 2H), 1,27 - 1,17 (m, 1H), 1,09 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (471 MHz, metanol-*d*₄) δ -77,10 (s), -114,74 (d, *J*=4,3 Hz), -115,50 (d, *J*=4,3 Hz). HPLC analítica (Método A): TR = 5,70 min, pureza = 99,4 %;

Factor XIa $K_i = 0,42$ nM, Calicreína plasmática $K_i = 19$ nM.

Ejemplo 49

- 5 Preparación de trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato



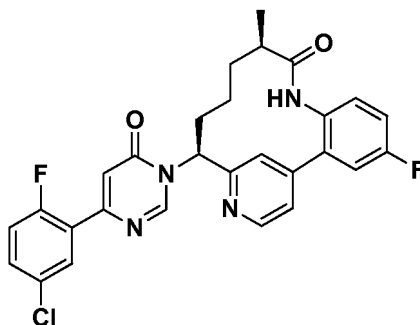
- 10 Se preparó trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 45 para la síntesis de trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-
- 15 1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato, reemplazando 6-(3-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 5. EM (IEN) m/z : 576,05 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,91 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,59 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,52 - 7,30 (m, 6H), 6,81 (s, 1H), 5,93 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,05 (m., 1H), 2,66 m., 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,02 - 1,84 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,84 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,42 (m., 1H). HPLC analítica (método C): TR = 1,52 min, pureza = 91 %; Factor XIa $K_i = 0,57$ nM, Calicreína plasmática $K_i = 13$ nM.

20

Ejemplo 50

Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

25



50A. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

- 30 Un matraz de paredes gruesas que contenía 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo, preparado como se describe en el Ejemplo 45C, (3,8 g, 13,44 mmol), K₃PO₄ ac. 3 M (13,44 ml, 40,3 mmol), 4-fluoro-2-(*tetra*-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, preparada como se describe en el Ejemplo 6, (3,54 g, 14,93 mmol) y (DtBPF)PdCl₂ (0,438 g, 0,672 mmol) en dioxano (67,2 ml) se purgó y se llenó con Ar (3 x). Después, el matraz se cerró herméticamente con un tapón de rosca de teflon y la reacción se calentó a 65 °C durante 16 h. Después, la
- 35 reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y la reacción se filtró para retirar el sólido. El filtrado se concentró hasta un volumen pequeño, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio *N*-[(1*S*)-1-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (4,32 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (dd, $J=5,1,0,7$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 6,92 (td, $J=8,4, 3,0$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J=9,0, 2,9$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J=8,8, 4,6$ Hz, 1H), 5,78 - 5,65 (m, 1H), 5,60 (s a, 1H), 5,05 (d, $J=12,3$ Hz, 2H), 4,85
- 40 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 3,64 (s a, 2H), 2,62 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

50B. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

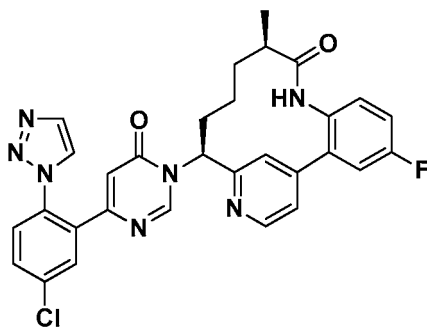
Se preparó (10*R*,14*S*)-14-Amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis en 45G para la síntesis de *N*-(4-{2-[(1*S*)-1-
5 {[(*tert*-butoxi)carbonil] amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}-3-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]fenil)carbamato de metilo, reemplazando éster metílico del ácido de {3-amino-4-[2-((*S*)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-piridin-4-il]fenil}carbámico, preparado como se describe en el Ejemplo 45E con *N*-[(1*S*)-1-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo, y después, se siguieron los procedimientos 45G, 45H, 45I, 45J y 45K. EM (IEN) *m/z*: 314,1 (M+H)⁺.

10 50C. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-
15 8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 45K y 45L, usando (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona preparada como se describe en el Ejemplo 28 y 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 5. EM (IEN) *m/z*: 512,15 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,71 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J*=6,6, 2,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,52 - 7,36 (m, 3H), 7,35 - 7,22 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,29 (m, 1H),
20 1,95 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,84 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,45 (m., 1H). HPLC analítica (método C): TR = 1,97 min, pureza = 98 %; Factor X_{1a} K_i = 290 nM, Calicreína plasmática K_i = 3.600 nM.

Ejemplo 51

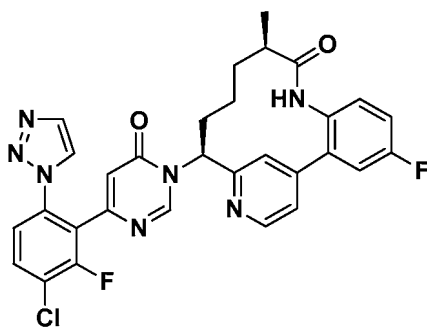
25 Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.



30 Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 45K y 45L usando *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo, descrito en el Ejemplo 50B y
35 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol preparado como se describe en el Ejemplo 7. EM (IEN) *m/z*: 570,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,83 - 9,79 (m, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,21 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 6,17 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 5,98 (dd, *J*=12,5, 4,6 Hz, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,04 - 1,88 (m, 2H), 1,54 - 1,35 (m, 3H), 0,98 - 0,91 (m, 3H), 0,71 - 0,54 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,84 min, pureza = 93 %; Factor X_{1a} K_i = 3,8 nM, Calicreína plasmática K_i = 240 nM.
40

Ejemplo 52

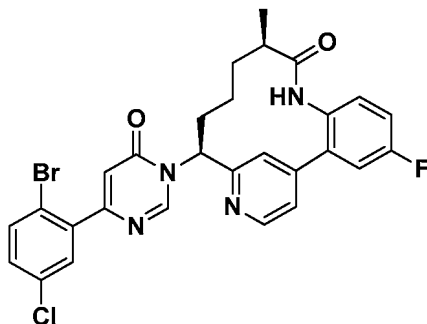
45 Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 45K, usando (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, preparación descrita en el Ejemplo 28 y 6-(5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol. EM (IEN) *m/z*: 588,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,69 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,20 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,77 - 7,75 (m, 1H), 7,54 (dd, *J*=8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J*=5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J*=9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,98 (dd, *J*=12,7, 4,7 Hz, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,10 - 1,89 (m, 2H), 1,56 - 1,38 (m, 2H), 0,95 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,65 (m., 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 11,6 min, pureza = 99 %; Factor X_{1a} K_i = 0,47 nM, Caliceína plasmática K_i = 58 nM.

Ejemplo 53

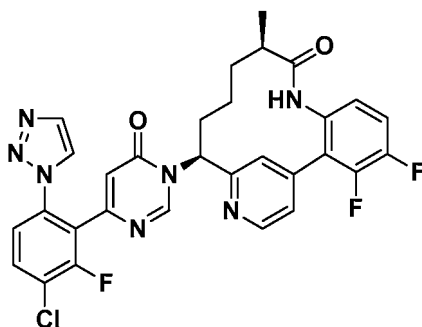
Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-(2-Bromo-5 -clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 45K y 45L, usando (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, preparación descrita en el Ejemplo 28, y 6-(2-bromo-5-clorofenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 31. EM (IEN) *m/z*: 581,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,14 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,70 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J*=5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (ddd, *J*=8,7, 5,7, 2,8 Hz, 2H), 7,33 - 7,18 (m, 2H), 6,69 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J*=12,7, 4,7 Hz, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,61 - 1,39 (m, 2H), 0,97 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,74 (m., 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 10,2 min, pureza = 99 %; Factor X_{1a} K_i = 37 nM, Caliceína plasmática K_i = 310 nM.

Ejemplo 54

Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3 -triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,4-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

54A. Preparación de ácido (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico, trifluoroacetato

- 5 A una solución de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,198 g, 5,30 mmol) y (1,0 g, 3,54 mmol), 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo, preparado como se describe en el Ejemplo 45C, en DMSO (10 ml), se le añadieron KOAc (1,041 g, 10,61 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,289 g, 0,354 mmol). La reacción se purgó con Ar durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó durante 12 h a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La
- 10 capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el trifluoroacetato del ácido (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico (1,1 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 293,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,54 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (dd, *J* = 5,8, 0,6 Hz, 1H), 5,79 (ddt, *J* = 17,1, 10,2, 7,1 Hz, 1H), 5,11 - 5,03 (m, 2H), 4,86 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 1,40 (s a, 9H) ppm.
- 15

54B. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[4-(2-amino-6-fluorofenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

- 20 Un tubo cerrado herméticamente se cargó con trifluoroacetato del ácido (S)-(2-(1-((*tert*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico (0,5 g, 1,712 mmol), 2-cloro-3,4-difluoroanilina (0,31 g, 1,88 mmol), (DtBPF)PdCl₂ (0,056 g, 0,086 mmol), K₂PO₃ 3 M (1,71 ml, 5,13 mmol) y THF (17,1 ml). El recipiente de reacción se purgó y se volvió a llenar con Ar (3 x), después el tubo se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 90 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó *N*-[(1*S*)-1-[4-(2-amino-6-fluorofenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,35 g, rendimiento del 54,5 %). EM (IEN) *m/z*: 376,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (dd, *J*=5,1, 0,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (dd, *J*=5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 1H), 6,48 - 6,42 (m, 1H), 5,78 - 5,57 (m, 2H), 5,09 - 5,01 (m, 2H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 3,60 (s a, 2H), 2,63 (t, *J*=6,6 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).
- 25

- 30 54C. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-3,4-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

- Se preparó (10*R*,14*S*)-14-Amino-3,4-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona de acuerdo con el procedimiento descrito en 45G reemplazando éster metílico del ácido {3-amino-4-[2-((*S*)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-piridin-4-il]fenil}carbámico con *N*-[(1*S*)-1-[4-(2-amino-6-fluorofenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo y después se siguieron los procedimientos descritos en los Ejemplos 45G, 45H, 45I y 45K.
- 35

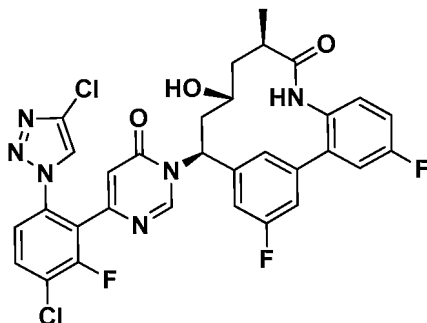
- 40 54D. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,4-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

- Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,4-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1 (19),2(7), 3,5,15,17-hexaen-9-ona de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 45K y 45L, usando (10*R*,14*S*)-14-amino-3,4-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona y 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 7. EM (IEN) *m/z*: 606,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,69 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J*=4,8, 2,9, 1,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,10 (ddd, *J*=8,9, 4,5, 1,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,98 (dd, *J*=12,3, 4,8 Hz, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,21 - 1,97 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,53 - 1,40 (m, 1H), 1,31 - 1,15 (m, 1H), 0,93 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,85 - 0,64 (m, 1H). HPLC analítica, TR = 8,32 min, pureza del 99,9 %; Factor X_{1a} Ki = 0,49 nM, Caliceína plasmática Ki = 41 nM.
- 45
- 50

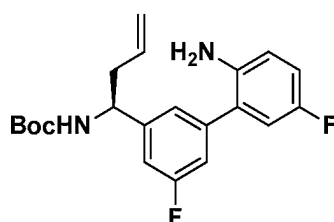
Ejemplo 55

- 55 Preparación de (10*R*,12*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-

1-il)-4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

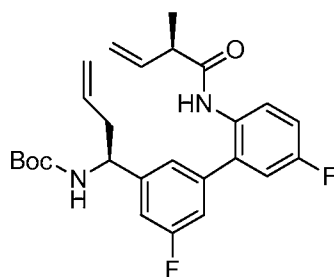


5 55A. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[3-(2-amino-5-fluorofenil)-5-fluorofenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo



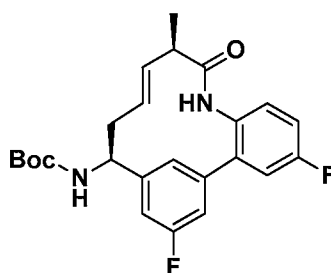
10 A una solución de (1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (483 mg, 1,403 mmol) en dioxano (7 ml), se le añadieron (2-amino-5-fluorofenil)boronato potásico (454 mg, 1,96 mmol) y K₃PO₄ 3 M (1,4 ml, 4,20 mmol). La solución resultante se purgó con Ar durante varios min, después se añadió (DtBPF)PdCl₂ (45,7 mg, 0,07 mmol), el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, se aclaró con EtOAc y el filtrado se concentró para producir un producto en bruto de color pardo oscuro que se disolvió en EtOAc. La solución resultante se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio *N*-[(1*S*)-1-[3-(2-amino-5-fluorofenil)-5-fluorofenil]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (425 mg, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite parduzco claro. EM (IEN) *m/z*: 375,4 (M+H)⁺.

20 55B. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(3-fluoro-5-{5-fluoro-2-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]fenil}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo



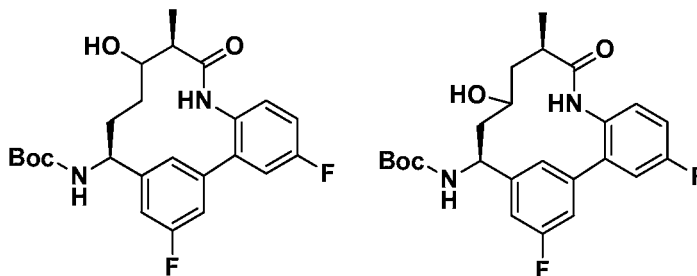
25 A una solución de *N*-[(1*S*)-1-[3-(2-amino-5-fluorofenil)-5-fluorofenil] but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo en EtOAc (6 ml), se le añadió ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (136 mg, 1,362 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 2 y piridina (0,275 ml, 3,41 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió T3P® (50 % en peso en EtOAc) (1,351 ml, 2,270 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, durante 1 h, después se calentó gradualmente a *ta* y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal para dar *N*-[(1*S*)-1-(3-fluoro-5-{5-fluoro-2-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]fenil}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (431 mg, rendimiento del 83 %). EM (IEN) *m/z*: 457,08 (M+H)⁺.

30 55C. Preparación de *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-4,17-difluoro-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



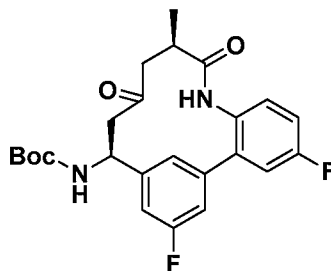
Una solución de *N*-[(1 *S*)-1-(3-fluoro-5-{5-fluoro-2-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]fenil}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (431 mg, 0,944 mmol) en DCM (380 ml) se purgó con Ar. Después se añadió un catalizador Grubbs de segunda generación (180 mg, 0,212 mmol) y la reacción se cerró herméticamente y se calentó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal para dar *N*-[(10*R*,11 *E*,14*S*)-4,17-difluoro-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (284 mg, 0,66 mmol, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*⁺: 373,1 (M+H-^tBu)⁺.

55D. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-4,17-difluoro-11-hidroxi-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo y *N*-[(10*R*,14*S*)-4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



Una solución de *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-4,17-difluoro-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (54,5 mg, 0,127 mmol) en THF (1,5 ml) se enfrió a 0 °C y después se añadió gota a gota un complejo BH₃·1 M THF (0,38 ml, 0,38 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, se añadieron NaOAc 3 M (0,85 ml, 2,54 mmol) y H₂O₂ ac.al 35 % (0,33 ml, 3,82 mmol). Después de 2,5 h, a la mezcla de reacción se añadió agua y la solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal para dar una mezcla de *N*-[(10*R*,14*S*)-4,17-difluoro-11-hidroxi-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo y *N*-[(10*R*,14*S*)-4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (38 mg, rendimiento del 67 %). EM (IEN) *m/z*⁺: 347,4 (M+H-Boc)⁺.

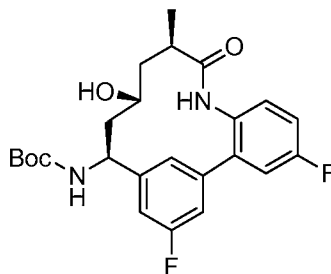
55E. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-4,17-difluoro-10-metil-9,12-dioxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



A la mezcla de *N*-[(10*R*,14*S*)-4,17-difluoro-11-hidroxi-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo y *N*-[(10*R*,14*S*)-4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (117 mg, 0,262 mmol) en DCM (5 ml), se le añadió reactivo de Dess Martin (144 mg, 0,341 mmol), y la reacción se agitó a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal, seguido de cromatografía quiral de fase inversa para dar *N*-[(10*R*,14*S*)-4,17-difluoro-10-metil-9,12-

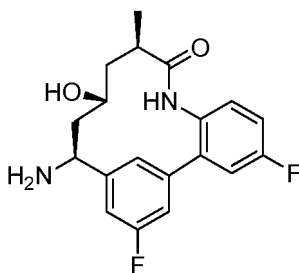
dioxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (47 mg, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 347,4 (M+H⁺·Bu)⁺.

55F. Preparación de *N*-[(10*R*,12*E*,14*S*)-4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



Una solución de *N*-[(10*R*,14*S*)-4,17-difluoro-10-metil-9,12-dioxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (47 mg, 0,106 mmol) en MeOH (3 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones NaBH₄ (20,0 mg, 0,53 mmol). La solución se calentó a ta después de 10 min la mezcla de reacción se inactivó con agua, se concentró, se volvió a disolver en DMSO/MeOH, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar *N*-[(10*R*,12*R*,14*S*)-4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (36,8 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,41 - 6,98 (m, 6H), 4,77 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 2,99 - 2,83 (m, 1H), 2,76 - 2,62 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 9H), 1,14 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

55G. Preparación de (10*R*,12*R*,14*S*)-14-amino-4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



A una solución de *N*-[(10*R*,12*R*,14*S*)-4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-9-oxo-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (36,8 mg, 0,082 mmol) en DCM (2 ml), se le añadió TFA (0,4 ml, 5,12 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró, después se volvió a disolver en MeOH, se pasó a través de un cartucho de resina de HCO₃, se aclaró con MeOH, y el filtrado se concentró para dar (10*R*,12*R*,14*S*)-14-amino-4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (28 mg, rendimiento del 98 %). EM (IEN) *m/z*: 347,4 (M+H)⁺.

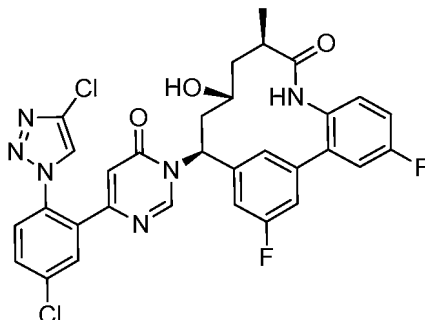
55H. Preparación de (10*R*,12*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se preparó (10*R*,12*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (10 mg, rendimiento del 34 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 114 reemplazando (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-carbonitrilo con (10*R*,12*R*,14*S*)-14-amino-4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona. EM (IEN) *m/z*: 655,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,32 - 7,14 (m, 3H), 6,88 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,92 (dd, *J*=9,7, 4,8 Hz, 1H), 3,18 (s a, 1H), 2,83 - 2,72 (m, 1H), 2,54 - 2,41 (m, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,75 - 1,59 (m, 1H), 1,18 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,21 min, pureza > 92 %; Factor Xla Ki = 0,11 nM, Caliceína plasmática Ki = 5 nM.

Ejemplo 56

Preparación de (10*R*,12*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-

4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

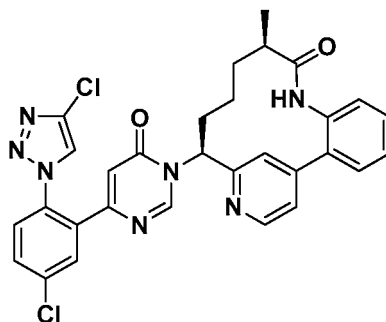


5 Se preparó (10*R*,12*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-8-azatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (6,1 mg, rendimiento del 23 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 98 reemplazando 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol con 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 9. EM (IEN) *m/z*: 637,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (dd, *J*=9,2, 2,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J*=8,6, 5,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,96 - 6,90 (m, 1H), 6,41 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,89 (dd, *J*=10,1, 4,8 Hz, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 1H), 2,55 - 2,44 (m, 1H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,19 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,15 min, pureza > 97 %; Factor X_{1a} K_i = 0,19 nM, Caliceína plasmática K_i = 16 nM.

15 Ejemplo 57

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona

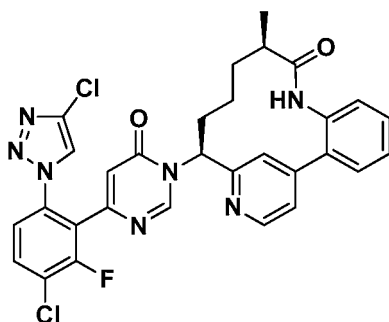
20



25 Se preparó (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona con un rendimiento del 21 % en forma de un sólido (7 mg), a través del acoplamiento de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0,03 g, 0,09 mmol) y (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (0,028 g, 0,09 mmol) usando la metodología de acoplamiento HATU, DBU descrita en los Ejemplos 45K y 45L. EM (IEN) *m/z*: 620,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,82 - 8,74 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,76 (d, *J*=2,4 Hz, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,96 - 5,88 (m, 1H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 1H), 1,62 - 1,47 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,84 - 0,67 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,78 min, pureza = 98 %; Factor X_{1a} K_i = 0,28 nM, Caliceína plasmática K_i = 18 nM.

35 Ejemplo 58

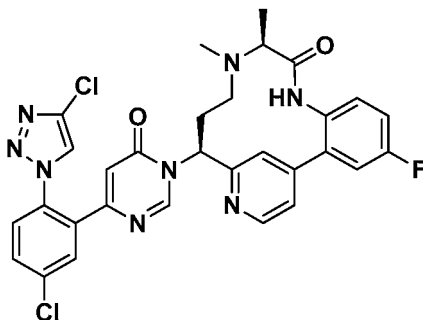
Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona



5 Se preparó (10R,14S)-14-[(4-{3-chloro-6-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-yl)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona con un rendimiento del 22 % en forma de un sólido (8 mg), a través del acoplamiento de 6-[3-chloro-6-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (0,017 g, 0,06 mmol) y (10R,14S)-14-amino-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (0,024 g, 0,06 mmol) usando la metodología de acoplamiento HATU, DBU descrita en los Ejemplos 45K y 45L. EM (IEN) *m/z* = 638,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,79 (d, *J*=2,4 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,59 (d, *J*=1,3 Hz, 3H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 6,68 - 6,65 (m, 1H), 5,98 - 5,90 (m, 1H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,63 - 1,49 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,87 - 0,65 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 7,78 min, pureza = 99 %; Factor Xla Ki = 0,11 nM, Caliceína plasmática Ki = 5 nM.

Ejemplo 59

15 Preparación de (10S,14S)-14-[(4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-yl)-4-fluoro-10,11-dimetil-8,11,16-triazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



20 59A. Preparación de *N*-[(1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)-3-oxopropil]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de *N*-[(1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo, preparado como se describe en el Ejemplo 23, (2 g, 7,07 mmol) en MeOH (79 ml) y H₂O (39,3 ml), se le añadió OsO₄ (17,68 ml, 0,354 mmol). Después de 5-10 min de agitación, se formó una solución de color castaño oscuro. Se añadió NaIO₄ (4,54 g, 21,22 mmol) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar la mayoría del MeOH, después se extrajo 2x con EtOAc. Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar *N*-[(1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (1,29 g, 64 %) en forma de un aceite de color verduzco oscuro. EM (IEN) *m/z*: 285,3 (M+H)⁺.

59B. Preparación de (2S)-2-[[[(3S)-3-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino]-3-(4-cloropiridin-2-il)propil](metil)amino]propanoato de metilo

35 Se disolvió clorhidrato de 2-(metilamino)propanoato de (S)-metilo (138 mg, 0,901 mmol) en MeOH, pasando a través de un cartucho de resina de AGILENT® PL-HCO₃ MP y se concentró. Se añadió *N*-[(1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (190 mg, 0,667 mmol) en DCE (8341 µl) seguido de la adición de 1 gota de AcOH. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h, después se añadió NaBH(OAc)₃ (424 mg, 2,002 mmol) y la reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar (2S)-2-[[[(3S)-3-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino]-3-(4-cloropiridin-2-il)propil](metil)amino]propanoato de metilo (200 mg, 78 %) en forma de un aceite de color verduzco claro. EM (IEN) *m/z*: 386,1 (M+H)⁺.

45 59C. Preparación de (2S)-2-[[[(3S)-3-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-[[*terc*-

butoxi)carbonil]amino}propil](metil)amino}propanoato de metilo

Una solución de (2S)-2-1[(3S)-3-1((*tert*-butoxi)carbonil]amino)-3-(4-cloropiridin-2-il)propil](metil)amino}propanoato de metilo (200 mg, 0,518 mmol), (2-amino-5-fluorofenil)boronato potásico (180 mg, 0,777 mmol), K₃PO₄ 3 M ac. (518 µl, 1,555 mmol) en dioxano (2591 µl) se purgó con Ar durante varios min, se añadió (DtBPF)PdCl₂ (16,89 mg, 0,026 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se retiró por filtración del sólido, se aclaró con EtOAc, el filtrado se concentró para producir un producto en bruto de color pardo oscuro que se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar (2S)-2-1[(3S)-3-1[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}propil](metil)amino}propanoato de metilo (159 mg, 67 %) en forma de un aceite color parduzco claro. EM (IEN) *m/z*: 461,2 (M+H)⁺.

59D. Preparación de ácido (2S)-2-1[(3S)-3-1[(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-1((*tert*-butoxi)carbonil]amino}propil](metil)amino}propanoico

A una solución de (2S)-2-1[(3S)-3-1[(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-1((*tert*-butoxi)carbonil]amino}propil](metil)amino}propanoato de metilo (194 mg, 0,421 mmol) en MeOH (4200 µl), se le añadió LiOH 2 M (1000 µl, 2,106 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró, se diluyó con EtOAc/H₂O, se extrajo con EtOAc (2x) y MeOH al 10 %/DCM (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar ácido (2S)-2-1[(3S)-3-1[(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-1((*tert*-butoxi)carbonil]amino}propil](metil)amino}propanoico (140 mg, 74 %) en forma de un sólido de color parduzco oscuro. EM (IEN) *m/z*: 447,5 (M+H)⁺.

59E. Preparación de *N*-[(10S,14S)-4-fluoro-10,11-dimetil-9-oxo-8,11,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución incolora, transparente de BOP (74,3 mg, 0,168 mmol) y DMAP (16,42 mg, 0,134 mmol) en DCM (66,500 ml) y DMF (0,665 ml) a ta se le añadió gota a gota una solución de color pardo de ácido (2S)-2-1[(3S)-3-1[(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-1((*tert*-butoxi)carbonil]amino}propil](metil)amino}propanoico (30 mg, 0,067 mmol) y DIEA (0,117 ml, 0,672 mmol) en DMF (5 ml) mediante una bomba de jeringa durante 1,5 h. La reacción se dejó en agitación durante una noche. Se añadió más BOP (40 mg), la reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió MeOH para interrumpir la reacción. La reacción se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó, después de la concentración, *N*-[(10S,14S)-4-fluoro-10,11-dimetil-9-oxo-8,11,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo, bis-trifluoroacetato (14 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 429,2 (M+H)⁺.

59F. Preparación de (10S,14S)-14-amino-4-fluoro-10,11-dimetil-8,11,16-triazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona

Se añadió *N*-[(10S,14S)-4-fluoro-10,11-dimetil-9-oxo-8,11,16-triazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo, bis-trifluoroacetato (11 mg, 0,017 mmol) en DCM (0,5 ml) a TFA (0,052 ml, 0,670 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2,5 h, se concentró. El residuo se disolvió en MeOH, se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃ para dar (10S,14S)-14-amino-4-fluoro-10,11-dimetil-8,11,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (5,5 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

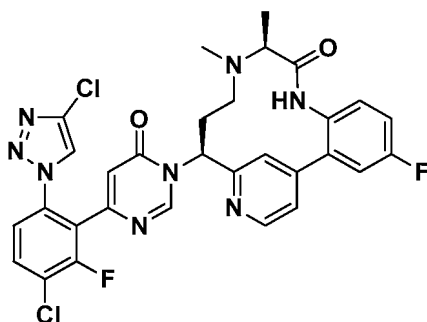
59G. Preparación de (10S,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10,11-dimetil-8,11,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se preparó bis-trifluoroacetato de (10S,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10,11-dimetil-8,11,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (7,6 mg, rendimiento del 49 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129 reemplazando (14S)-14-amino-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona con (10S,14S)-14-amino-4-fluoro-10,11-dimetil-8,11,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (5,6 mg, 0,017 mmol). EM (IEN) *m/z*: 619,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,19 (s a, 1H), 9,14 (s a, 1H), 8,78 - 8,62 (m, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,60 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,34 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,75 - 2,53 (m, 2H), 2,30 (t, *J*=11,8 Hz, 2H), 1,25 (d, *J*=5,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 6,22 min, pureza = 92,5 %; Factor X₁ Ki = 11 nM, Calicreína plasmática Ki = 960 nM.

Ejemplo 60

Preparación de (10S,14S)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10,11-dimetil-8,11,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

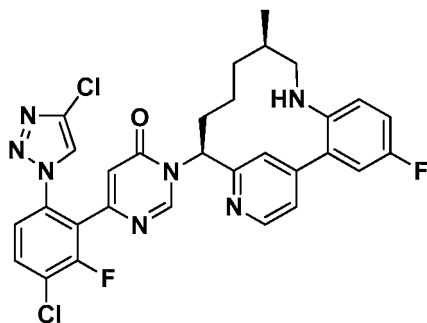
65



5 Se preparó bis-trifluoroacetato de (10S,14S)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10,11-dimetil-8,11,16-triazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (16,6 mg, rendimiento del 43 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129 usando 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 10 (14,4 mg, 0,044 mmol) y (10S,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10,11-dimetil-8,11,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, preparado como se describe en el Ejemplo 59G. EM (IEN) *m/z*: 637,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,26 (s a, 1H), 9,14 (s a, 1H), 8,71 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J*=8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 6,63 (s a, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,33 (s a, 1H), 2,87 (s a, 3H), 2,74 - 2,51 (m, 2H), 2,28 (s a, 2H), 1,25 (d, *J*=5,7 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 6,45 min, pureza = 99,1 %; Factor X₁a Ki = 6 nM, Calicreína plasmática Ki = 380 nM.

15 Ejemplo 61

Preparación de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(10R,14S)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona



20

61A. Preparación de (10R,14S)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-amina

25 A una solución de (10R,14S)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 28 (47 mg, 0,150 mmol) en THF (7,500 μl), se le añadió un complejo BH₃·1 M THF (1500 μl, 1,500 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 2 h. Se añadió MeOH seguido de la adición de HCl 1,25 M en MeOH (1 ml). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 10 min, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en MeOH y se filtró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa. Después de la concentración, el producto se disolvió en MeOH, se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃ y se concentró para dar (10R,14S)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-amina (7 mg, 16 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 300,2 (M+H)⁺.

35 61B. Preparación de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(10R,14S)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona

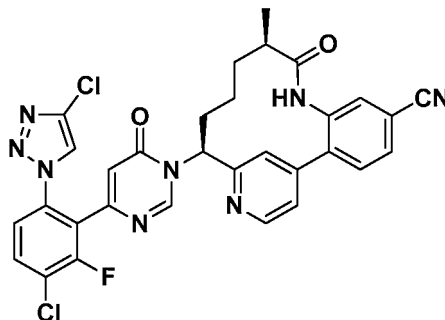
40 Se preparó bis-trifluoroacetato de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(10R,14S)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona (11 mg, rendimiento del 55 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129 usando (10R,14S)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-amina (7 mg, 0,023 mmol) y 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 10 (7,6 mg, 0,023 mmol). EM (IEN) *m/z*: 608,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s a, 1H), 8,74 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,46 - 8,36 (m, 1H), 8,35 - 8,32 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,34 - 7,10 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,0, 5,0 Hz, 1H), 2,87 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 2,55 (s a, 1H), 2,30 - 2,07 (m, 2H), 1,79 (s a, 1H), 1,59 -

45

1,43 (m, 1H), 1,10 - 0,87 (m, 1H), 0,83 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 11,0 min, pureza = 99,0 %; Factor X_{1a} K_i = 5,3 nM, Calicreína plasmática K_i = 960 nM.

Ejemplo 62

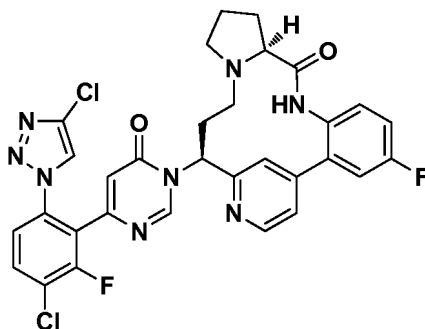
- 5 Preparación de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo



- 10 Se preparó trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (13,5 mg, 50 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129 usando clorhidrato de (10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1 (19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (16,5 mg, 0,036 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 30 y 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 10 (11,6 mg, 0,036 mmol). EM (IEN) m/z : 629,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,72 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=8,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=5,1, 1,5$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,02 (dd, $J=12,7, 5,0$ Hz, 1H), 2,67 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 2,28 - 2,15 (m, 1H), 2,10 - 1,87 (m, 2H), 1,59 - 1,34 (m, 2H), 0,95 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,65 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,27 min, pureza = 99,1 %; Factor X_{1a} K_i = 0,12 nM, Calicreína plasmática K_i = 7,8 nM.

Ejemplo 63

- 25 Preparación de (10S,17S)-17-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-8,14,19-triazatetraciclo [16.3.1.0^{2,7,0}10¹⁴]docosa-1(22),2(7),3,5,18,20-hexaen-9-ona



- 30 63A. Preparación de (10S,17S)-17-amino-4-fluoro-8,14,19-triazatetraciclo [16.3.1.0^{2,7,0}10¹⁴]docosa-1(22),2,4,6,18,20-hexaen-9-ona

Se preparó (10S,17S)-17-amino-4-fluoro-8,14,19-triazatetraciclo[16.3.1.0^{2,7,0}10¹⁴] docosa-1(22),2,4,6,18,20-hexaen-9-ona de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 59F reemplazando clorhidrato de 2-(metilamino)propanoato de (S)-metilo, con clorhidrato de pirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo (149 mg, 0,901 mmol). EM (IEN) m/z : 341,5 (M+H)⁺.

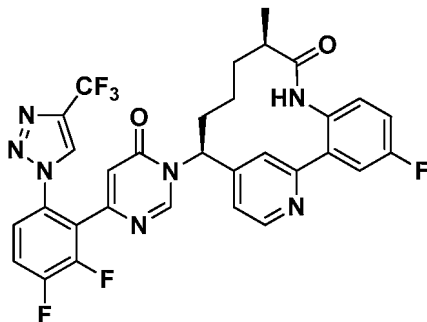
- 40 63B. Preparación de (10S,17S)-17-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-8,14,19-triazatetraciclo [16,3,1,0^{2,7,0}10¹⁴]docosa-1(22),2(7),3,5,18,20-hexaen-9-ona

Se preparó (10S,17S)-17-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-8,14,19-triazatetraciclo[16.3.1.0^{2,7,0}10¹⁴] docosa-1(22),2(7),3,5,18,20-hexaen-9-ona, bis-trifluoroacetato (11,5 mg, rendimiento del 44 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 59G usando (10S,17S)-17-amino-4-fluoro-8,14,19-triazatetraciclo[16.3.1.0^{2,7,0}10¹⁴]docosa-1(22),2,4,6,18,20-hexaen-9-ona

(10 mg, 0,029 mmol) y 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 10 (9,6 mg, 0,029 mmol). EM (IEN) m/z : 649,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 - 8,33 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,56 - 7,43 (m, 4H), 7,30 (td, $J=8,4, 3,0$ Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,65 (s a, 1H), 3,98 (s a, 1H), 3,84 - 3,52 (m, 2H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 3,24 - 3,10 (m, 1H), 2,99 - 2,83 (m, 1H), 2,73 - 2,58 (m, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,26 - 1,99 (m, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 6,61 min, pureza = 99,2 %; Factor X_{1a} Ki = 100 nM, Calicreína plasmática Ki = 4.300 nM.

Ejemplo 64

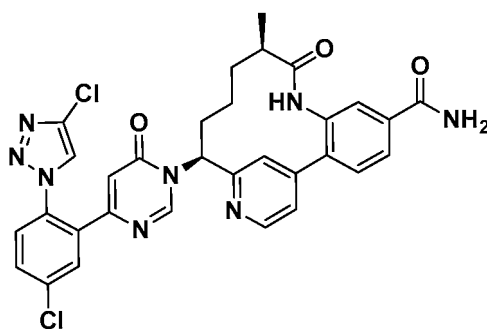
10 Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,18-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



15 Se preparó (10*R*,14*S*)-14-(4-{2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,18-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona en rendimiento del 15 % en forma de un sólido (1,9 mg), a través del acoplamiento del 6-{2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,007 g, 0,02 mmol) y (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (0,0064 g, 0,02 mmol) usando la metodología de acoplamiento HATU,DBU descrita en 45K y 45L. EM (IEN) m/z : 656,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 - 9,71 (m, 1H), 9,22 - 9,18 (m, 1H), 8,66 - 8,61 (m, 2H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), 6,72 - 6,66 (m, 1H), 5,64 - 5,52 (m, 1H), 2,45 - 2,31 (m, 1H), 1,98 - 1,81 (m, 2H), 1,50 - 1,22 (m, 2H), 1,01 - 0,75 (m, 3H), -0,71 - -0,78 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) TR = 1,73 min, pureza = 100 %; Factor X_{1a} Ki = 1,92 nM, Calicreína plasmática Ki = 156 nM.

Ejemplo 65

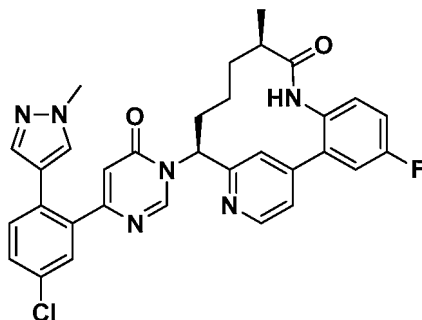
30 Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxamida, clorhidrato



35 (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxamida, preparado como se describe en el Ejemplo 89, se trató con HCl en MeOH. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar clorhidrato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 629,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (dd, $J=8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,86 - 7,75 (m, 3H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,91 (dd, $J=12,5, 4,6$ Hz, 1H), 2,81 - 2,70 (m, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 1H), 2,28 - 2,15 (m, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 1H), 1,67 - 1,49 (m, 2H), 1,02 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,79 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,10 min, pureza = > 99 %; Factor X_{1a} Ki = 0,7 nM, Calicreína plasmática Ki = 40 nM.

Ejemplo 66

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



5

66A. Preparación de 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina

10 A un vial cerrable herméticamente se le añadieron 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina (0,08 g, 0,267 mmol), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,072 g, 0,294 mmol), K₃PO₄ ac. 3 M (0,267 ml, 0,801 mmol) y THF (2,67 ml). Se burbujeó Ar a través de la mezcla de reacción durante varios min y después, se añadió (DtBPF)PdCl₂ (8,70 mg, 0,013 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C. Después de 15 h, la reacción se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,05 g, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 337,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,17 (t, *J*=54,0 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

15

20 66B. Preparación de 6-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol

Una solución transparente de 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,05 g, 0,148 mmol) en HOAc (0,742 ml) y HBr al 48 % en agua (0,84 ml, 7,42 mmol) se calentó a 65 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a ta y se concentró. El residuo de color amarillo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se añadió Et₂O (3 ml) y la mezcla se sonicó. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con Et₂O (2 ml), se secó al aire para dar 6-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,03 g, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 323,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 - 7,27 (m, 5H), 6,40 (d, *J*=1,1 Hz, 1H).

25

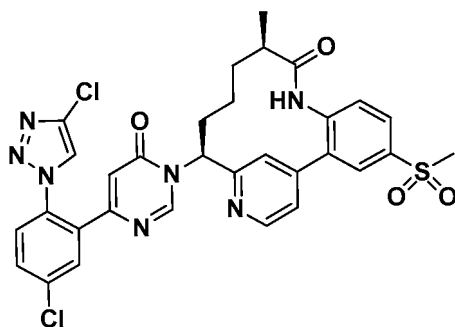
30 66 C. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona trifluoroacetato (0,007 g, rendimiento del 31 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 124D, reemplazando 6-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol con 6-(5-cloro-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol (9,15 mg, 0,032 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 66B. EM (IEN) *m/z*: 583,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,06 (s a, 1H), 8,71 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,63 - 7,20 (m, 9H), 6,39 (s, 1H), 6,02 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,17 - 1,91 (m, 2H), 1,60 - 1,38 (m, 2H), 0,97 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,85 - 0,63 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,46 min, pureza del 99,6 %; Factor X_{1a} K_i = 13 nM, Caliceína plasmática K_i = 900 nM.

35

Ejemplo 67

45 Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-metanosulfonyl-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

67A. Preparación de *N*-[(1S)-1-[4-(2-amino-5-metanosulfonilfenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

5 Al ácido {3-[(1S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il]fenil}borónico (0,36 g, 0,886 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 38A, en dioxano (3 ml), se le añadieron 2-bromo-4-(metilsulfonil)anilina (0,244 g, 0,975 mmol), y Na₂CO₃ (1,55 ml, 3,10 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con Ar durante 10 min, después se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,051 g, 0,044 mmol) y después, la mezcla de reacción se calentó a 130 °C en un microondas durante un total de 50 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar *N*-[(1S)-1-[4-(2-amino-5-metanosulfonilfenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,255 g, 68,9 %) en forma de una espuma de color amarillo brillante. EM (IEN) *m/z*: 418,3 (M+H)⁺.

67B. Preparación de *N*-[(1S)-1-[4-[5-metanosulfonil-2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]fenil]piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de *N*-[(1S)-1-[4-(2-amino-5-metanosulfonilfenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,255 g, 0,611 mmol) en EtOAc (8 ml), se le añadieron ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,073 g, 0,733 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 2 y piridina (0,198 ml, 2,443 mmol). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió una solución al 50 % de T3P® en EtOAc (0,364 ml, 1,221 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La reacción estaba incompleta y se añadieron una cantidad adicional de piridina (0,198 ml, 2,443 mmol) y solución de T3P® (0,364 ml, 1,221 mmol). Después de 18 h, la reacción se repartió entre NaHCO₃ sat. (20 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar *N*-[(1S)-1-[4-[5-metanosulfonil-2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]fenil]piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,22 g, 72 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) *m/z*: 500,6 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 - 8,64 (m, 2H), 7,98 (dd, *J*=8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,75 (m, 1H), 7,61 (s a, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 1H), 5,85 - 5,65 (m, 2H), 5,20 - 5,00 (m, 3H), 4,13 (c, *J*=7,1 Hz, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 4H), 2,66 (dc, *J*=13,5, 6,9 Hz, 1H), 1,48 - 1,39 (m, 9H), 1,32 - 1,24 (m, 4H).

67C. Preparación de *N*-[(10*E*,11*E*,14*S*)-4-metanosulfonil-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

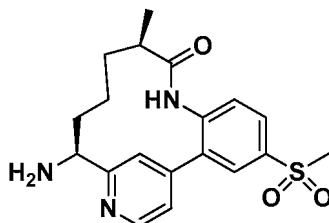
35 A una solución de *N*-[(1S)-1-[4-[5-metanosulfonil-2-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]fenil]piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,22 g, 0,440 mmol) en DCM (44,0 ml), se le añadió *p*TsOH·H₂O (0,092 g, 0,484 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 min, después se calentó a 40 °C durante 1 h. La reacción se retiró del calor y se añadió un catalizador Grubbs de segunda generación (0,112 g, 0,132 mmol) y la reacción se calentó a 40 °C durante 24 h. La reacción se enfrió a ta y se interrumpió con NaHCO₃ sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal usando hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-4-metanosulfonil-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (81,7 mg, 39 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 472,6 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 - 8,66 (m, 1H), 8,58 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 8,54 - 8,46 (m, 1H), 7,98 - 7,83 (m, 2H), 7,17 - 7,14 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,37 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 5,86 (ddd, *J*=15,2, 11,3, 3,9 Hz, 1H), 4,93 (dd, *J*=15,4, 8,8 Hz, 1H), 4,77 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 1H), 3,06 - 2,99 (m, 3H), 1,61 - 1,52 (m, 2H), 1,46 - 1,39 (m, 9H), 1,27 - 1,19 (m, 3H).

67D. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-4-metanosulfonil-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

55 Una solución de *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-4-metanosulfonil-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (81 mg, 0,172 mmol) en EtOH (4 ml) se hidrogenó a 0,38 MPa (55 psi) en presencia de PtO₂ (10 mg). Después de 3 h, la reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró para proporcionar *N*-[(10*R*,14*S*)-4-metanosulfonil-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-

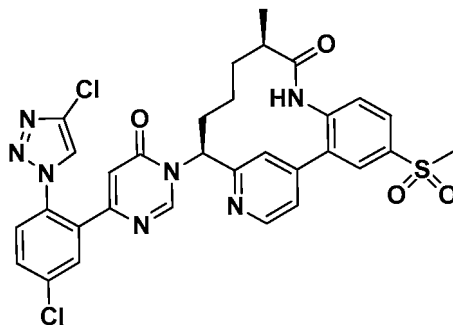
1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,83 mg, 102 %) en forma de una película de color pardo. EM (IEN) m/z : 474,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, $J=4,6$ Hz, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 3H), 5,83 (s a, 1H), 4,68 (s a, 1H), 3,17 - 2,96 (m, 3H), 2,55 (s a, 1H), 1,96 (s a, 1H), 1,72 - 1,52 (m, 2H), 1,43 - 1,24 (m, 9H), 1,17 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,50 - 0,34 (m, 3H).

5 67E. Preparación de bis-clorhidrato de (10*R*,14*S*)-14-amino-4-metanosulfonyl-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona



10 A una solución de *N*-[(10*R*,14*S*)-4-metanosulfonyl-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (81 mg, 0,171 mmol) en una mezcla de dioxano (1 ml), DCM (0,5 ml) y MeOH (1 ml), se le añadió HCl 4 M en dioxano (1 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró para dar bis-clorhidrato de (10*R*,14*S*)-14-amino-4-metanosulfonyl-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (80 mg, 105 %). EM (IEN) m/z : 374,5 (M+H)⁺.

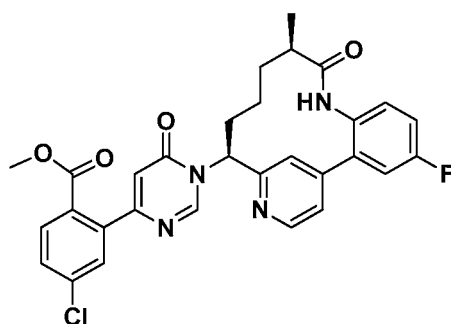
15 67F. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-metanosulfonyl-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



20 A un vial de 1 dram que contenía una suspensión de color blanco de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0,012 g, 0,040 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 9, en ACN (0,3 ml), se le añadieron HATU (0,020 g, 0,052 mmol) y una solución de DBU (9,08 μl, 0,060 mmol) en CH₃CN (0,3 ml). Después de 20 min, se añadió (10*R*,14*S*)-14-amino-4-metanosulfonyl-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (15 mg, 0,040 mmol), la cual se había disuelto en MeOH y se filtró a través de un cartucho básico para dar la base libre, en CH₃CN (0,2 ml)/DMF (0,1 ml). La reacción se agitó durante 24 h. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa usando PHENOMENEX® Luna 5U 30x100 mm (MeOH/H₂O 10:90 a MeOH/H₂O 90:10, TFA al 0,1 %) (Comienzo B al 25 %, gradiente de 14 min). Las fracciones deseadas se concentraron y se secaron por congelación para proporcionar (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-metanosulfonyl-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (6 mg, 19 %) en forma de un sólido de color rosa. EM (IEN) m/z : 664,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,76 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,39 - 8,34 (m, 1H), 8,16 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 1H), 7,52 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,47 - 6,35 (m, 1H), 6,04 (dd, $J=12,7, 5,0$ Hz, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 3H), 2,73 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 2,27 (t, $J=12,8$ Hz, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,60 - 1,45 (m, 2H), 0,98 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) TR = 8,52 min, pureza del 95 %; Factor X_{1a} K_i = 11 nM, Calicreína plasmática K_i = 540 nM.

40 Ejemplo 68

Preparación de 4-cloro-2-{1-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoato de metilo



68A. Preparación de ácido metil 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)benzoato 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)benzoico

- 5 Una suspensión de 4-cloro-6-metoxipirimidina (0,067 g, 0,466 mmol), ácido (5-cloro-2-(metoxicarbonil)fenil)borónico (0,1 g, 0,466 mmol) en ACN (1,8 ml) se purgó con Ar durante varios min. Se añadieron Na_2CO_3 ac. 2 M (0,47 ml, 0,94 mmol) seguido de $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,027 g, 0,023 mmol) a la mezcla de reacción. El vial se tapó y se sometió a microondas a 130 °C durante 0,5 h y después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)benzoato de metilo (0,086 g, rendimiento del 66 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) m/z : 279,0 (M+H)⁺.

68B. Preparación de 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)benzoato de metilo

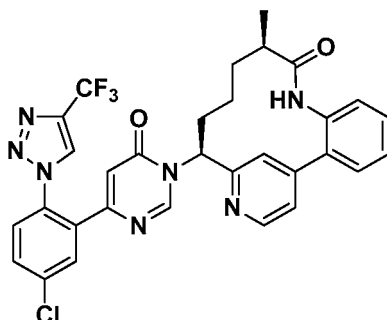
- 15 Una solución transparente de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)benzoato de metilo (0,086 g, 0,309 mmol) en HOAc (1,54 ml) y HBr al 48 % en agua (1,75 ml, 15,43 mmol) se calentó a 65 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a ta y después, se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó sat NaHCO_3 sat., salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se añadió Et_2O (3 ml) y la mezcla se sonicó. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con Et_2O (2 ml), se secó al aire para proporcionar 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)benzoato de metilo (0,046 g, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 265,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 6,57 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

68C. Preparación de trifluoroacetato de metil 4-cloro-2-{1-[(10R,14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]benzoato

- Se preparó trifluoroacetato de metil 4-cloro-2-{1-[(10R,14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]benzoato (0,008 g, rendimiento del 46 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 124D, reemplazando 6- (5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol con 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)benzoato de metilo (6,76 mg, 0,026 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 68B. EM (IEN) m/z : 561,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,70 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,49 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=9,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,07 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 2,16 - 1,92 (m, 2H), 1,60 - 1,39 (m, 2H), 0,98 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,84 - 0,65 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,09 min, pureza del 99,1 %; Factor X_{1a} K_i = 39 nM, Caliceína plasmática K_i = 580 nM.

Ejemplo 69

- 40 Preparación de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

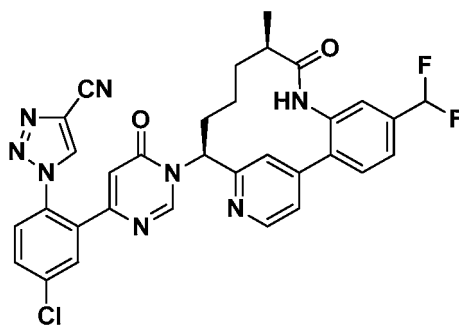


- 45 Se preparó (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-

metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0179 g, rendimiento del 56 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129, usando 6-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 15 y (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 29. EM (IEN) *m/z*: 620,2 (M+H)⁺ y 622,1 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,57 (s, 1H), 9,11 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J*=8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (dd, *J*=7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,38 (dd, *J*=5,0, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,39 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 5,91 (dd, *J*=12,7, 5,0 Hz, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 1,44 - 1,31 (m, 2H), 0,86 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,61 - 0,49 (m, 1H). RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -59,56 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 8,91 min, pureza = 99,7 %; Factor X_{1a} K_i = 0,29 nM, Calicreína plasmática K_i = 22 nM.

Ejemplo 70

15 Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(10*R*,14*S*)-5-(difluorometil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



20 70A. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-formil-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

A una suspensión de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(hidroximetil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo, preparado como se describe en el Ejemplo 34B, (41 mg, 0,096 mmol) en DCM (964 μl), se le añadió reactivo de Dess Martin (53,1 mg, 0,125 mmol). Después de 20 min, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃, salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar *N*-[(10*R*,14*S*)-5-formil-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (31 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 424,3 (M+H)⁺.

70B. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(difluorometil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

35 A una solución transparente de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-formil-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (31 mg, 0,073 mmol) en DCM (1464 μl), se le añadió DAST (21,31 μl, 0,161 mmol). La reacción se agitó a ta durante 4 h. Se añadieron otros 30 mg de DAST y la reacción se agitó a ta durante una noche. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(difluorometil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (12 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 446,4 (M+H)⁺.

70C. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-5-(difluorometil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

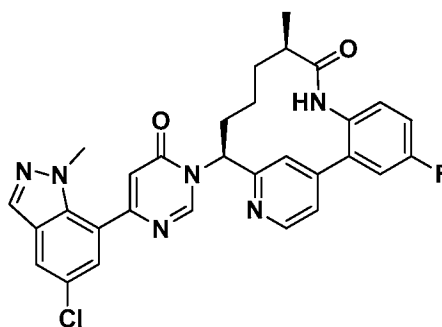
Se añadió *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(difluorometil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (22,28 mg, 0,05 mmol) en un vial de 20 ml a HCl 4 M en dioxano (625 μl, 2,500 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH, se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃, se concentró para dar (10*R*,14*S*)-14-amino-5-(difluorometil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (18,2 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 346,3 (M+H)⁺.

70D. Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(10*R*,14*S*)-5-(difluorometil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

Se preparó 1-(4-cloro-2-{1-[(10*R*,14*S*)-5-(difluorometil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo trifluoroacetato (9,5 mg, rendimiento del 51 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129 usando (10*R*,14*S*)-14-amino-5-(difluorometil)-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (8,63 mg, 0,025 mmol) y 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo, preparado como se describe en el Ejemplo 18 (8,2 mg, 0,028 mmol). EM (IEN) *m/z*: 627,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s a, 1H), 9,37 (s a, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,67 (s a, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,89 - 7,79 (m, 2H), 7,77 - 7,68 (m, 2H), 7,64 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=16,8 Hz, 2H), 7,28 - 6,97 (m, 1H), 6,53 (s a, 1H), 5,90 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,23 (s a, 1H), 2,00 - 1,78 (m, 2H), 1,38 (s a, 2H), 0,85 (d, *J*=6,1 Hz, 3H), 0,45 (s a, 1H). HPLC analítica (método C): TR = 1,79 min, pureza = 100,0 %; Factor X_{1a} Ki = 0,26 nM, Calicreína plasmática Ki = 26 nM.

Ejemplo 71

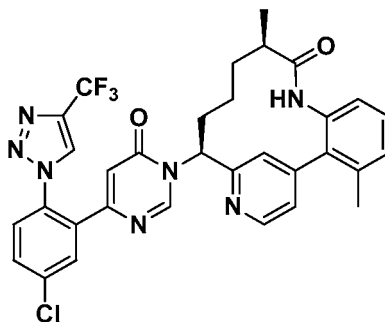
15 Preparación de (10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



20 A un vial de centelleo que contenía 6-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (19 mg, 0,073 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 22, HATU (36 mg, 0,095 mmol) en ACN (1,0 ml), se le añadió DBU (17 µl, 0,110 mmol). Después de 15 min, se añadió (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (23 mg, 0,073 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 28 en DMF (1,0 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 3 h, después se purificó por cromatografía de fase inversa (XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de ACN:H₂O con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: B al 20-60 % durante 14 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min) para dar trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (2,4 mg, rendimiento del 4,9 %). EM (IEN) *m/z*: 557,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 3H), 7,37 - 7,24 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,99 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,48 - 1,36 (m, 2H), 0,87 (d, *J*=6,7 Hz, 3H). HPLC analítica (método B): 1,83 min, pureza = 100 %; Factor X_{1a} Ki = 350 nM.

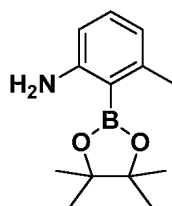
35 Ejemplo 72

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,10-dimetil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



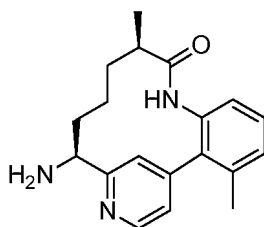
40

72A. Preparación de 3-metil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



A una solución de 2-bromo-3-metil-anilina (0,850 g, 4,6 mmol), Et₃N (3,8 ml, 27,4 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2 ml, 13,7 mmol) en dioxano (9 ml) se la purgó con Ar. Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (0,16 g, 0,23 mmol) y se burbujeó de nuevo Ar a través de la solución. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 32 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y la solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y la concentración seguida de purificación por cromatografía de fase normal para proporcionar 3-metil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,696 g, 65 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,50 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,44 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,80 (s a, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

72B. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-3,10-dimetil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



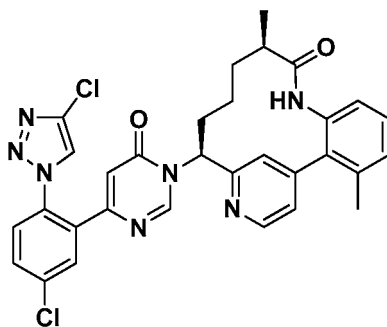
Se preparó (10*R*,14*S*)-14-amino-3,10-dimetil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 29, reemplazando ácido (2-aminofenil)borónico, con 3-metil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina.

72C. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,10-dimetil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,10-dimetil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0095 g, 47 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129 usando 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 15 y (10*R*,14*S*)-14-amino-3,10-dimetil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona. EM (IEN) *m/z*: 634,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,23 - 9,07 (m, 2H), 8,76 (s a, 1H), 8,51 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,35 - 7,16 (m, 4H), 7,00 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,77 (s a, 1H), 2,29 - 2,11 (m, 4H), 1,98 - 1,77 (m, 2H), 1,51 - 1,27 (m, 2H), 1,01 - 0,70 (m, 4H), 0,61 (s a, 1H). HPLC analítica (Método B) TR = 2,31 min, pureza del 100 %; Factor Xl*a* Ki = 1,8 nM, Caliceína plasmática Ki = 720 nM.

Ejemplo 73

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,10-dimetil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

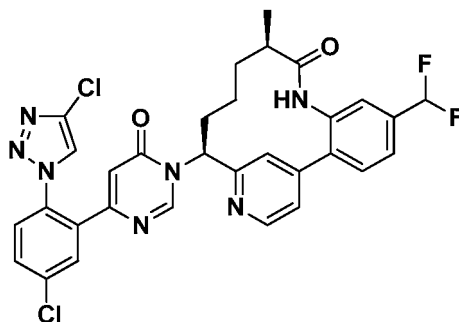


Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,10-dimetil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

(0,0114 g, 57 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 72 reemplazando 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol con 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 9. EM (IEN) m/z : 600,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,68 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,32 - 7,17 (m, 4H), 7,00 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,75 (s a, 1H), 2,27 - 2,14 (m, 4H), 2,03 - 1,78 (m, 2H), 1,49 - 1,29 (m, 2H), 1,03 - 0,71 (m, 4H), 0,68 - 0,46 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) TR = 2,20 min, pureza del 96 %; Factor X_{1a} K_i = 2 nM, Caliceína plasmática K_i = 580 nM.

Ejemplo 74

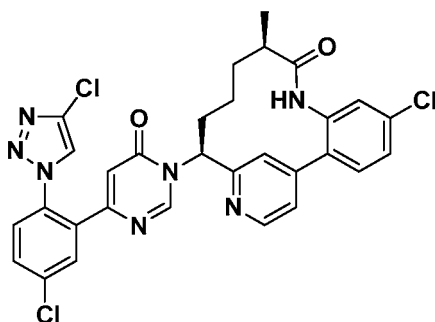
Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-(difluorometil)-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



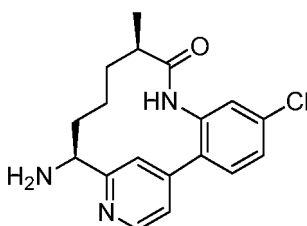
Se preparó (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-(difluorometil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona trifluoroacetato (8,3 mg, rendimiento del 41 %) se preparó de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 70 reemplazando 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo con 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 9 (8,5 mg, 0,028 mmol). EM (IEN) m/z : 636,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,48 - 8,39 (m, 2H), 7,73 - 7,63 (m, 1H), 7,58 - 7,34 (m, 5H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 7,00 - 6,71 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,66 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 2,40 (s a, 1H), 1,99 (t, $J=11,9$ Hz, 1H), 1,75 - 1,55 (m, 2H), 1,14 (s a, 2H), 0,60 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 0,19 (s a, 1H). HPLC analítica (método C): TR = 1,80 min, pureza = 93,0 %; Factor X_{1a} K_i = 0,7 nM, Caliceína plasmática K_i = 40 nM.

Ejemplo 75

Preparación de (10*R*,14*S*)-5-cloro-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



75A. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-5-cloro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



N-[(10*R*,14*S*)-5-Amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-

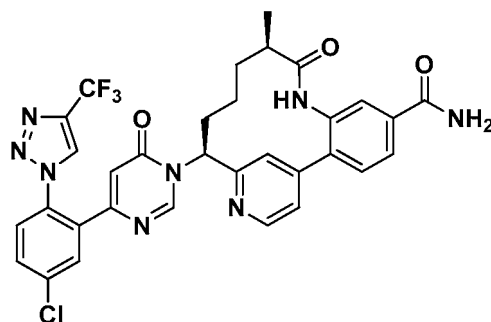
il]carbamato de *terc*-butilo, preparado como se describe en el Ejemplo 30A, (0,134 g, 0,326 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió a NOBF₄ (0,060 g, 0,514 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se sometió a microondas a 120 °C durante 30 min, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, seguido de tratamiento con HCl en agua. La concentración proporcionó (10*R*,14*S*)-14-amino-5-cloro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0095 g, 9 %). EM (IEN) *m/z*: 330,2 (M+H)⁺.

75B. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-5-cloro-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-5-cloro-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0089 g, 48 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 73, usando (10*R*,14*S*)-14-amino-5-cloro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona. EM (IEN) *m/z*: 620,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=4,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,83 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 2,56 (s a, 1H), 2,15 (t, *J*=12,2 Hz, 1H), 1,90 - 1,74 (m, 2H), 1,31 (s a, 2H), 0,77 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 0,34 (s a, 1H). HPLC analítica (Método B) TR = 1,97 min, pureza del 93 %; Factor X_{1a} K_i = 1,0 nM, Caliceína plasmática K_i = 100 nM.

Ejemplo 76

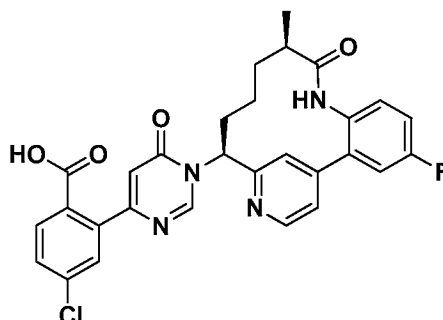
Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-Cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxamida



Se asiló (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxamida como un producto secundario durante la síntesis de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo, como se describe en el Ejemplo 43. EM (IEN) *m/z*: 663,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J*=8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 5H), 7,49 (dd, *J*=5,1, 1,3 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,99 (dd, *J*=12,5, 4,6 Hz, 1H), 2,67 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 2,21 (t, *J*=12,8 Hz, 1H), 2,10 - 1,89 (m, 2H), 1,59 - 1,37 (m, 2H), 0,97 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,70 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,87 min, pureza = 99,0 %; Factor X_{1a} K_i = 0,44 nM, Caliceína plasmática K_i = 36 nM.

Ejemplo 77

Preparación de ácido 4-cloro-2-{1-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]benzoico



A una solución de trifluoroacetato de metil 4-cloro-2-{1-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-

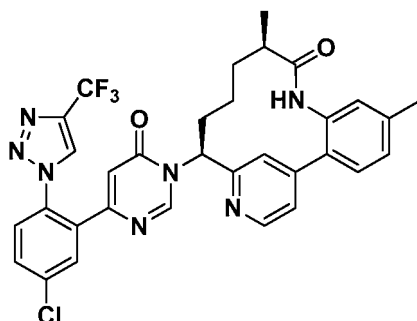
diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]benzoato (0,005 g, 7,41 μ mol), preparado como se describe en el Ejemplo 68, en THF (1 ml), se le añadió LiOH 2 N (0,019 ml, 0,037 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h, después, se añadió NaOH 1 N (0,030 ml, 0,030 mmol), seguido de unas gotas de MeOH. Después de agitar a ta durante 3 h, la reacción se neutralizó con HCl 1 N y se concentró.

5 La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó trifluoroacetato del ácido 4-cloro-2-{1-[(10R,14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-

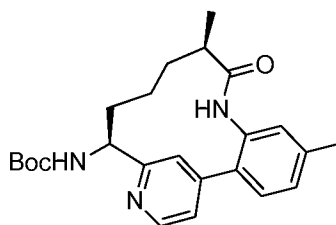
10 dihidropirimidin-4-il]benzoico (1,54 mg, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 547,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,69 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,44 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*=9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,09 (dd, *J*=12,4, 4,5 Hz, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,13 - 1,91 (m, 2H), 1,59 - 1,38 (m, 2H), 0,97 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,79 - 0,59 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,53 min, pureza del 98,4 %; Factor X_{1a} K_i = 500 nM.

Ejemplo 78

15 Preparación de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5,10-dimetil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



20 78A. Preparación de *N*-[(10R,14S)-5,10-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



25 Se burbujeó *N*-[(10R,14S)-5-Bromo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,074 g, 0,156 mmol), CH₃B(OH)₂ (0,0187 g, 0,312 mmol), K₃PO₄ 3 M (0,15 ml, 0,468 mmol) y THF (1,5 ml) en un vial de 20 dram a través de Ar durante varios min y se añadió (DtBPF)PdCl₂ (0,010 g, 0,016 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 16 h,

30 después se añadieron CH₃B(OH)₂ (0,020 g) y C₃H₉B₃O₃ (0,030 g). La reacción se calentó a 80 °C durante 4 h, después se enfrió a ta. La purificación con cromatografía de fase normal, seguido de cromatografía de fase inversa proporcionó (0,040 g, 49 %) de *N*-[(10R,14S)-5,10-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 410,1 (M+H)⁺.

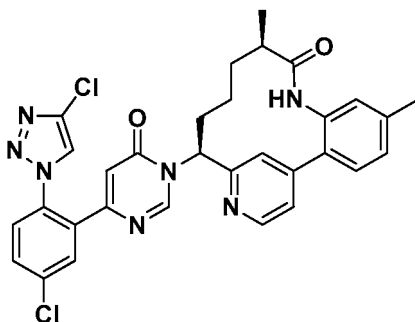
35 78B. Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5,10-dimetil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

40 Se preparó trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5,10-dimetil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,011 g, 33 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 67, usando *N*-[(10R,14S)-5,10-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo, preparado como se describe en el Ejemplo 78A y 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 15B. EM (IEN) *m/z*: 634,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,30 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,94 (dd, *J*=12,5, 4,6 Hz, 1H), 2,73 - 2,61 (m, *J*=4,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,35 - 2,21 (m, 1H), 2,11 - 1,89 (m, 2H), 1,57 - 1,41 (m, 2H), 0,98 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,85 - 0,58 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 9,04 min, pureza del 90 %; Factor X_{1a} K_i = 0,42 nM, Calicreína

plasmática Ki = 40 nM.

Ejemplo 79

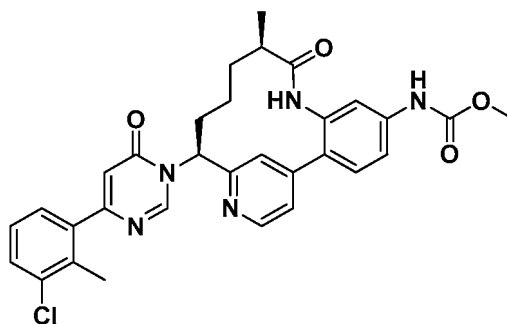
- 5 Preparación de (10*R*,14*S*)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5,10-dimetil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



- 10 Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5,10-dimetil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0059 g, 19 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 78B, usando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 9. EM (IEN) *m/z*: 600,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,30 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,94 (dd, *J*=12,5, 4,6 Hz, 1H), 2,73 - 2,61 (m, *J*=4,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,35 - 2,21 (m, 1H), 2,11 - 1,89 (m, 2H), 1,57 - 1,41 (m, 2H), 0,98 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,85 - 0,58 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 8,42 min, pureza del 90 %; Factor X_{1a} Ki = 0,56 nM, Caliceína plasmática Ki = 45 nM.

20 Ejemplo 80

Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo



25

80A. Preparación de 6-(3-cloro-2-metilfenil)pirimidin-4-ol

- 30 Se preparó 6-(3-cloro-2-metilfenil)pirimidin-4-ol (25 mg, 15 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 reemplazando ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borónico con ácido (3-cloro-2-metilfenil)borónico (0,1 g, 0,766 mmol). EM (IEN) *m/z*: 221,0 (M+H)⁺.

80B. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo

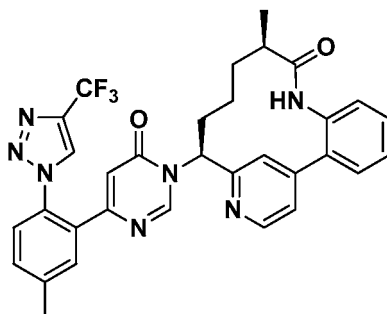
35

- se preparó trifluoroacetato de metil *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato (11 mg, rendimiento del 64 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129 usando *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (9,21 mg, 0,025 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 45K y 6-(3-cloro-2-metilfenil)pirimidin-4-ol (6,1 mg, 0,028 mmol). EM (IEN) *m/z*: 572,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,07 (s a, 1H), 8,62 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 3H), 7,42 - 7,29 (m, 4H), 7,28 - 7,03 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,96 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,67 (s a, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,05 - 1,86 (m, 2H), 1,42 (s a, 2H), 0,85 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,42 (s a, 1H). HPLC analítica (método C): TR = 1,65 min, pureza = 99,0 %; Factor X_{1a} Ki = 275 nM, Caliceína plasmática Ki = 5.600 nM.

45

Ejemplo 81

Preparación de (10*R*,14*S*)-10-metil-14-(4-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



81A. Preparación de 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

10

Se añadieron 2-bromo-4-metilánilina (3 g, 16,12 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,14 g, 24,19 mmol), KOAc (4,07 g, 41,4 mmol) a DMSO (9 ml) en atm. de N₂ y después, la solución se purgó con Ar durante 10 min. Se añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,395 g, 0,484 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, después se purificó por cromatografía de fase normal usando hexano y EtOAc como eluyentes para dar 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,52 g, rendimiento del 94 %) en forma de un aceite transparente que solidificó en un sólido de color blanco después de un periodo de reposo. EM (IEN) *m/z*: 152,3 (M-C₆H₁₀+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ 7,43 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J*=8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,55 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 4,60 (s a, 2H), 2,23 - 2,20 (m, 3H), 1,38 - 1,32 (m, 12H).

15

20

81B. Preparación de 2-(6-metoxipirimidin-4-il)-4-metilánilina

25

A un RBF (250 ml) equipado con un condensador de reflujo que contenía DME (42,9 ml), EtOH (5,36 ml), se le añadieron 4-cloro-6-metoxipirimidina (1,55 g, 10,72 mmol), 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,5 g, 10,72 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (5,36 ml, 10,72 mmol). La mezcla se purgó con Ar durante 10 min, después se añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,876 g, 1,072 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 2 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para dar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal usando heptano y EtOAc como eluyentes para dar 2-(6-metoxipirimidin-4-il)-4-metilánilina (670 mg, 29 %) en forma de un sólido. EM (IEN) *m/z*: 216,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃-d) δ 8,79 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,67 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 5,68 (s a, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

30

81C. Preparación de 4-metoxi-6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidina

35

A una solución de color amarillo, transparente de 2-(6-metoxipirimidin-4-il)-4-metilánilina (0,670 g, 3,11 mmol) en ACN (44,5 ml) a 0 °C, se le añadió nitrito de isoamil (0,627 ml, 4,67 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (0,614 ml, 4,67 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 4,5 h, se añadió Cu₂O (0,045 g, 0,311 mmol). Después de unos pocos min, se burbujeó gas 3,3,3-trifluoroprop-1-ina (0,293 g, 3,11 mmol) en la solución de color verde oscuro a ta. Después de 1 h, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con NH₄Cl sat., salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal usando heptano y EtOAc como eluyentes para dar 4-metoxi-6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidina (941 mg, 90 %) en forma de un sólido. EM (IEN) *m/z*: 336,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

40

45

81D. Preparación de 6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

50

Una solución de color amarillo, transparente de 4-metoxi-6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidina (0,941 g, 2,81 mmol) en AcOH (14,03 ml) y HBr al 48 % en agua (15,88 ml, 140 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a ta y se concentró. La goma de color amarillo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se añadió Et₂O (3 ml) y la mezcla se sonicó y se filtró. El sólido se aclaró con Et₂O (5 ml), se secó al aire con succión durante una noche para proporcionar 6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,609 g, rendimiento del 67,5 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN) *m/z*: 322,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,90 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,40 (m, 3H), 6,51 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H).

55

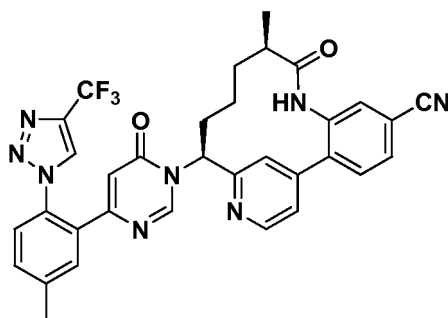
81E. Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-10-metil-14-(4-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona

5 Se preparó trifluoroacetato de (10R,14S)-10-metil-14-(4-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (37 mg, 60 %) de una manera similar como el Ejemplo 129, usando 6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol y (10R,14S)-14-amino-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 29. EM (IEN) *m/z*: 600 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,81 (s a, 1H), 8,59 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,62 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,56 (t, *J*=9,2 Hz, 2H), 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,22 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,90 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,55 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 2,65 - 2,61 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,19 (t, *J*=12,1 Hz, 1H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,86 - 1,80 (m, 1H), 1,43 - 1,33 (m, 2H), 0,83 (d, *J*=6,7 Hz, 3H). HPLC analítica (método C): TR = 1,72 min, pureza = 99 %; Factor X_{1a} Ki = 0,63 nM, Calicreína plasmática Ki = 66 nM.

15 Ejemplo 82

Preparación de (10R,14S)-10-metil-14-(4-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo

20

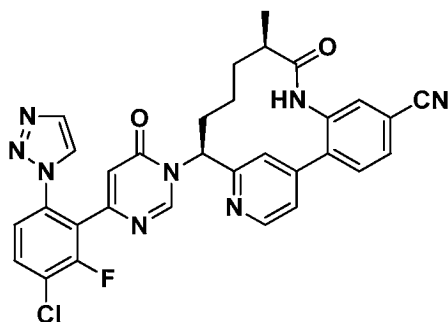


25 Se preparó trifluoroacetato de (10R,14S)-10-metil-14-(4-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (7,9 mg, 42 %) de una manera similar como el Ejemplo 129, usando 6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol preparado como se describe en el Ejemplo 81D y (10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo, preparado como se describe en el Ejemplo 30. EM (IEN) *m/z*: 625 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,82 (s a, 1H), 8,65 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,70 (d, *J*=9,2 Hz, 2H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,48 (s a, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 2,64 (s a, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 1,44 - 1,34 (m, 2H), 0,84 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 0,45 - 0,34 (m, 1H). HPLC analítica (método C): TR = 1,82 min, pureza = 99 %; Factor X_{1a} Ki = 1,9 nM, Calicreína plasmática Ki = 176 nM.

35 Ejemplo 83

Preparación de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo

40



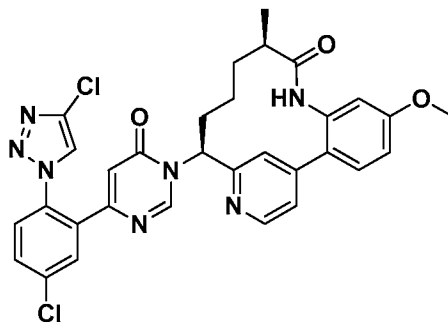
40

45 Se preparó (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (6 mg, rendimiento del 21 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129, usando 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 7 y (10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo, preparado como se describe en el

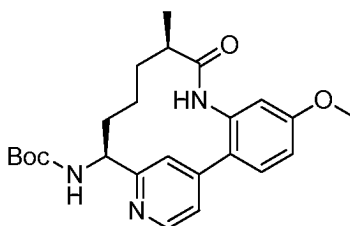
Ejemplo 37. EM (IEN) m/z : 595,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 10,00 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,71 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 - 7,70 (m, 5H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J=8,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J=5,0, 1,4$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,03 (dd, $J=12,5, 4,8$ Hz, 1H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 1H), 2,09 - 1,83 (m, 2H), 1,59 - 1,36 (m, 2H), 0,95 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,70 - 0,47 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,34 min, pureza = 99 %; Factor X_{1a} Ki = 1,4 nM, Calicreína plasmática Ki = 92 nM.

Ejemplo 84

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-metoxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



84A. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



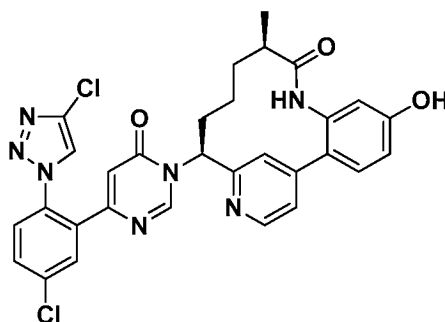
N-[(10*R*,14*S*)-5-Yodo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,059 g, 0,113 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 30B, 1,10-fenantrolina (0,004 g, 0,023 mmol), CuI (0,002 g, 0,011 mmol), Cs₂CO₃ (0,074 g, 0,226 mmol) en MeOH (1 ml) se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 16 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar *N*-[(10*R*,14*S*)-5-yodo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,035 g, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 426,08 (M+H)⁺.

84B. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-metoxi-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona trifluoroacetato

Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-metoxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1 (19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,031 g, 52 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 79, usando *N*-[(10*R*,14*S*)-5-metoxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo. EM (IEN) m/z : 616,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,67 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,91 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=5,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J=8,6, 2,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J=0,4$ Hz, 1H), 5,97 (dd, $J=12,5, 4,8$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 2,14 - 1,96 (m, 2H), 1,62 - 1,47 (m, 2H), 1,00 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,71 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 9,46 min, pureza del 98 %; Factor X_{1a} Ki = 5,1 nM, Calicreína plasmática Ki = 190 nM.

Ejemplo 85

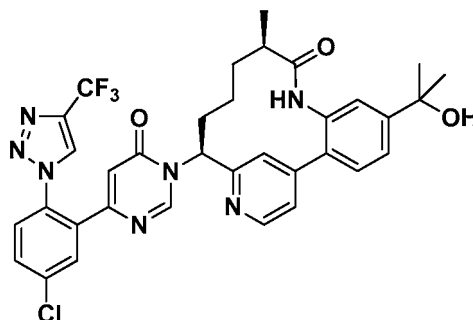
Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



A una solución de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-metoxi-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,029 g, 0,040 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml), se le añadió BBr₃ (0,008 ml, 0,079 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH, la purificación cromatográfica de fase inversa para proporcionar trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-metoxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0091 g, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) m/z: 602,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (s, 1H), 8,65 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 (dd, J=3,7, 1,8 Hz, 2H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,57 (dd, J=5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,93 (dd, J=12,5, 4,6 Hz, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,34 (tt, J=12,7, 3,9 Hz, 1H), 2,15 - 1,94 (m, 2H), 1,63 - 1,46 (m, 2H), 1,00 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,74 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 7,44 min, pureza del 99 %; Factor X1a Ki = 0,1 nM, Calicreína plasmática Ki = 6 nM.

Ejemplo 86

Preparación de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



86A. Preparación de N-[(10R,14S)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (10R,14S)-14-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carboxilato de metilo, preparado en el Ejemplo 41D (20 mg, 0,044 mmol) en THF (1470 μl) a 0 °C, se le añadió MeMgBr 3 M en Et₂O (588 μl, 1,76 mmol). La mezcla se calentó lentamente a ta y se agitó a ta durante 3 días. La mezcla de reacción se inactivó con adición de NH₄Cl sat. y la solución se extrajo EtOAc (2 x). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por purificación cromatográfica de fase inversa para dar N-[(10R,14S)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (9,3 mg, rendimiento del 37,2 %) en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) m/z: 454,2 (M+H)⁺.

86B. Preparación de (10R,14S)-14-amino-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

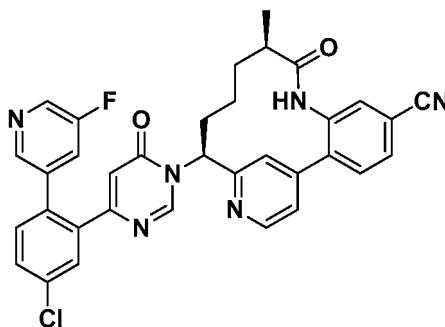
A una solución incolora transparente de N-[(10R,14S)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (9,3 mg, 0,016 mmol) en DCM (1 ml), se le añadió TFA (0,063 ml, 0,819 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH, se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃, los disolventes se retiraron para dar (10R,14S)-14-amino-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (6 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 354,3 (M+H)⁺.

86C. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-*il*]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-*il*)-5-(2-hidroxiopropan-2-*il*)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

- 5 Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-*il*]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-*il*)-5-(2-hidroxiopropan-2-*il*)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (7 mg, rendimiento del 54 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129 usando (10*R*,14*S*)-14-amino-5-(2-hidroxiopropan-2-*il*)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (5,7 mg, 0,016 mmol and 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-*il*]fenil}pirimidin-4-*ol* (5,5 mg, 0,016 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 15. EM (IEN) *m/z*: 678,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 - 8,79 (m, 2H), 8,65 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,58 (d, *J*=1,1 Hz, 2H), 7,54 (dd, *J*=5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,95 (dd, *J*=12,5, 4,8 Hz, 1H), 2,68 (s a, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,54 - 1,43 (m, 2H), 0,97 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,69 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,94 min, pureza = 100,0 %; Factor X_{1a} Ki = 0,66 nM, Caliceína plasmática Ki = 28 nM.

Ejemplo 87

- 20 Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(5-fluoropiridin-3-*il*)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-*il*}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo



- 25 87A. Preparación de 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina

A una suspensión de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-*il*)anilina (2 g, 8,49 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (1,937 g, 10,18 mmol) en ACN (424 ml), se le añadió CuBr₂ (0,190 g, 0,849 mmol). Se añadió nitrato de *t*-butilo (1,346 ml, 10,18 mmol) seguido de bromuro de tetrabutilamonio (5,47 g, 16,97 mmol). La solución se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se repartió entre DCM y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina (2,0 g, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 299,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,61 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,04 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H).

- 35 87B. Preparación de 4-(5-cloro-2-(5-fluoropiridin-3-*il*)fenil)-6-metoxipirimidina

Se combinaron ácido (5-fluoropiridin-3-*il*)borónico (56,4 mg, 0,401 mmol) y Na₂CO₃ (53,1 mg, 0,501 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,75 ml). La suspensión se purgó con Ar, después se añadieron Pd(PPh₃)₄ (38,6 mg, 0,033 mmol), [1,1'-bifenil]-2-ildiciclohexilfosfina (47 mg, 0,134 mmol) y 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina (100 mg, 0,334 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta y se repartió entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-(5-cloro-2-(5-fluoropiridin-3-*il*)fenil)-6-metoxipirimidina (20 mg, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido de color naranja. EM (IEN) *m/z*: 316,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J*=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 1H), 6,48 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

87C. Preparación de 6-(5-cloro-2-(5-fluoropiridin-3-*il*)fenil)pirimidin-4-*ol*

- 50 Se preparó 6-(5-cloro-2-(5-fluoropiridin-3-*il*)fenil)pirimidin-4-*ol* (20 mg, rendimiento del 105 %) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 15B para la preparación de 6-(5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-*il*]fenil)pirimidin-4-*ol* reemplazando 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-*il*]fenil}-6-metoxipirimidina con 4-(5-cloro-2-(5-fluoropiridin-3-*il*)fenil)-6-metoxipirimidina. EM (IEN) *m/z*: 302,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (s a, 1H), 8,29 - 8,18 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,50 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H).

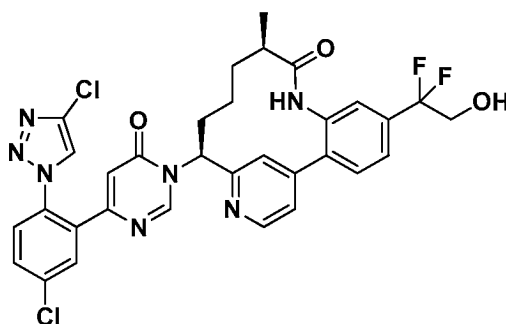
55

87D. Preparación de bis-trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo

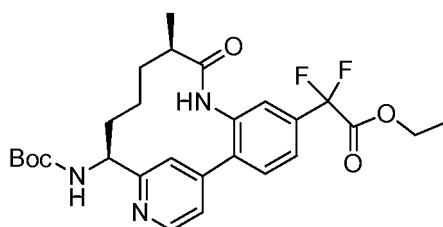
- 5 Se preparó bis-trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (10 mg, rendimiento del 38 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129, usando 6-(5-cloro-2-(5-fluoro-piridin-3-il)fenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 87C y con (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo, preparado como se describe en el Ejemplo 37. EM (IEN) *m/z*: 605,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,69 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,44 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 - 7,73 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 3H), 7,51 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J*=5,1, 1,8 Hz, 1H), 6,35 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,99 (dd, *J*=12,4, 4,7 Hz, 1H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 2,07 - 1,87 (m, 2H), 1,57 - 1,34 (m, 2H), 0,95 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,66 (m., 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,21 min, pureza = 99 %. Factor X_{1a} K_i = 90 nM, Caliceína plasmática K_i = 4.400 nM.

Ejemplo 88

- 20 Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

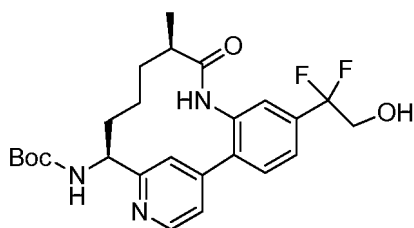


- 25 88A. Preparación de trifluoroacetato de etil 2-[(10*R*,14*S*)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]-2,2-difluoroacetato



- 30 Una solución de 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,046 g, 0,227 mmol), Cu (0,014 g, 0,227 mmol), CuI (0,0086 g, 0,045 mmol) en Ar en DMSO desgasificado (1 ml) se purgó y se rellenó con Ar (3 x). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 55 °C durante 10 min. Después de este tiempo, se añadió *N*-[(10*R*,14*S*)-5-yodo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,0473 g, 0,091 mmol) en 0,5 ml Ar desgasificado en DMSO y la reacción se calentó a 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, después se filtró para recoger el material en bruto en forma de un sólido que después, se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar trifluoroacetato de etil 2-[(10*R*,14*S*)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]-2,2-difluoroacetato (0,012 g, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 518,4 (M+H)⁺.

- 40 88B. Preparación de trifluoroacetato de *tert*-butil *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato



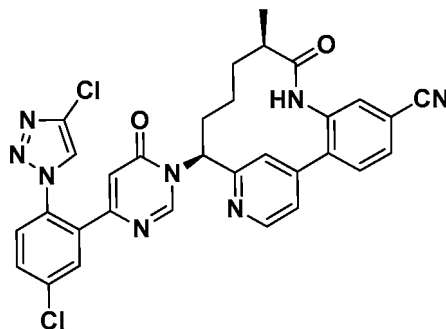
A una solución de trifluoroacetato de etil 2-[(10*R*,14*S*)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]-2,2-difluoroacetato (0,012 g, 0,019 mmol) en EtOH (0,5 ml), se le añadió NaBH₄ (0,0036 g, 0,095 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 30 min, a la mezcla de reacción se le añadió una gota de HCl 1,25 M en MeOH, purificación por cromatografía de fase inversa para proporcionar trifluoroacetato de *tert*-butil *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(1,1-difluoro-2-hidroxietyl)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato (0,008 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 476,4 (M+H)⁺.

88C. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-(1,1-difluoro-2-hidroxietyl)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-(1,1-difluoro-2-hidroxietyl)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0051 g, 46 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 79, reemplazando *N*-[(10*R*,14*S*)-5,10-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo, con trifluoroacetato de *tert*-butil *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(1,1-difluoro-2-hidroxietyl)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato. EM (IEN) *m/z*: 666,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,77 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 3H), 7,48 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,98 (dd, *J*=12,4, 4,7 Hz, 1H), 3,98 (t, *J*=13,2 Hz, 2H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,64 - 1,46 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,72 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 8,15 min, pureza del 99 %; Factor X_{1a} K_i = 5,4 nM, Caliceína plasmática K_i = 120 nM.

Ejemplo 89

Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo

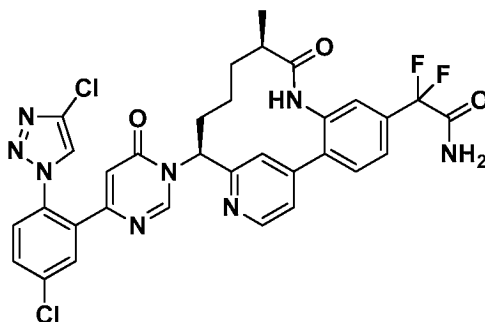


Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (3,81 mg, rendimiento del 14 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 114 reemplazando (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carbonitrilo con (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo, preparado como se describe en el Ejemplo 30. EM (IEN) *m/z*: 611,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 - 7,71 (m, 4H), 7,66 (d, *J*=6,2 Hz, 2H), 7,55 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,5, 4,4 Hz, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,13 - 1,88 (m, 2H), 1,60 - 1,38 (m, 2H), 0,97 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,66 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,19 min, pureza > 99 %; Factor X_{1a} K_i = 0,12 nM, Caliceína plasmática K_i = 8 nM.

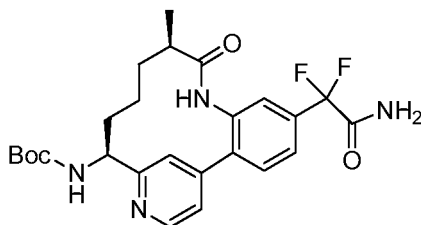
Ejemplo 90

Preparación de trifluoroacetato de 2-[(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]-2,2-difluoroacetamida



5 90A. Preparación de trifluoroacetato de *tert*-butil *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(carbamoildifluorometil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato



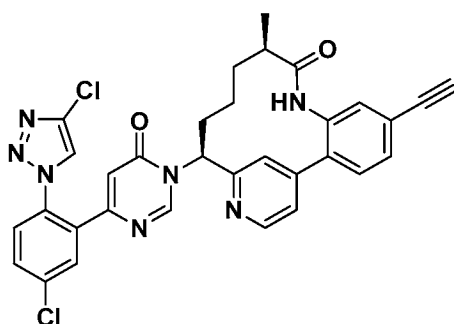
10 Una solución de 2-bromo-2,2-difluoroacetamida (0,083 g, 0,479 mmol), Cu (0,030 g, 0,479 mmol), CuI (0,018 g, 0,096 mmol) en DMSO (1 ml) se purgó y se volvió a llenar con Ar (3 x). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 55 °C durante 10 min. Se añadió *N*-[(10*R*,14*S*)-5-yodo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,050 g, 0,096 mmol) en 0,5 ml Ar desgasificado en DMSO y el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró. El sólido recogido se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar trifluoroacetato de *tert*-butil *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(carbamoildifluorometil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato (8 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 489,4 (M+H)⁺.

20 90B. Preparación de trifluoroacetato de 2-[(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]-2,2-difluoroacetamida

25 Se preparó trifluoroacetato de 2-[(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]-2,2-difluoroacetamida (0,0025 g, 23 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 79, usando *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(carbamoildifluorometil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo. EM (IEN) *m/z*: 679,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,95 (s, 1H), 8,75 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 3H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 6,40 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,5, 4,8 Hz, 1H), 2,78 - 2,66 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,14 - 1,92 (m, 2H), 1,63 - 1,42 (m, 2H), 1,00 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,71 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 8,23 min, pureza del 95 %; Factor XIa Ki = 7,1 nM, Caliceína plasmática Ki = 260 nM.

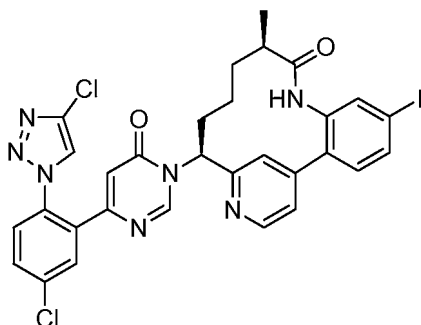
35 Ejemplo 91

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5-etinil-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



91A. Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-yodo-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

5



Se preparó trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-yodo-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,013 g, 41 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 79, usando *N*-[(10R,14S)-5-yodo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo, preparado como se describe en el Ejemplo 30B. EM (IEN) *m/z*: 712,2 (M+H)⁺.

10

91B. Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-etinil-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

15

(10R,14S)-14-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-yodo-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,007 g, 9,83 μmol), CuI (0,001 g, 4,91 μmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,0003 g, 0,491 μmol) en DMF (1 ml) se añadió a Et₃N (0,004 ml, 0,029 mmol), seguido de etiniltrimetilsilano (0,003 g, 0,029 mmol) y después se agitó a ta durante 5 h. Se añadió KF (0,010 g, 0,172 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación se continuó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró para recoger el producto en bruto que se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-etinil-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0052 g, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 610,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,70 - 7,55 (m, 3H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,03 (dd, *J*=12,3, 4,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 2H), 1,61 - 1,42 (m, 2H), 0,99 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,70 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 8,67 min, pureza del 99 %; Factor Xla Ki = 8,9 nM, Caliceína plasmática Ki = 660 nM.

20

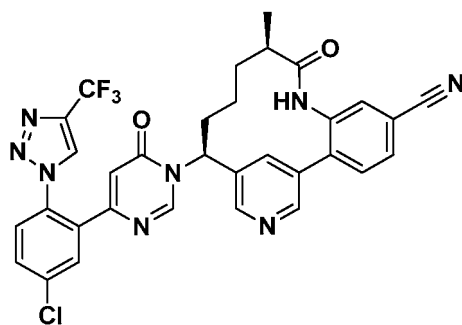
25

30

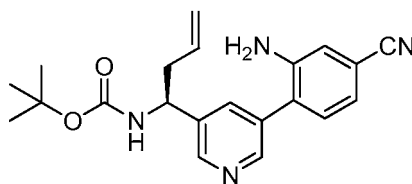
Ejemplo 92

Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo

35



92A. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[5-(2-amino-4-cianofenil)piridin-3-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

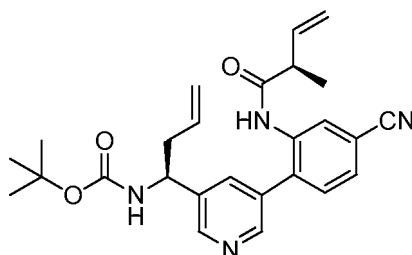


5

A *N*-[(1*S*)-1-(5-bromopiridin-3-il)but-3-en-1-il]carbamato (0,8 g, 2,44 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 26 y clorhidrato de ácido (2-amino-4-cianofenil)borónico (0,97 g, 4,89 mmol) en DMSO (25 ml) se le K_3PO_4 3 M ac. (3,2 ml, 9,78 mmol). La solución resultante se purgó y se rellenó con Ar (3 x), Se añadió aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,200 g, 0,244 mmol) y la mezcla de reacción se purgó y se volvió a llenar con Ar, se tapó y se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó *N*-[(1*S*)-1-[5-(2-amino-4-cianofenil)piridin-3-il]but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (0,8 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 365,2 (M+H)⁺.

15

92B. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(5-[4-ciano-2-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido] fenil]piridin-3-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

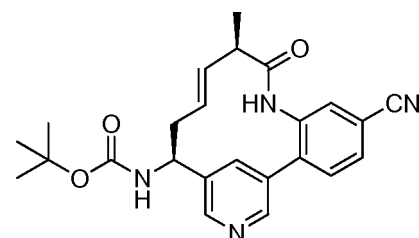


20

A una solución de (1-(5-(2-amino-4-cianofenil)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,8 g, 2,195 mmol) en EtOAc (10 ml), se le añadió ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,330 g, 3,29 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 2 y piridina (0,53 ml, 6,59 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió T3P® (50 % en EtOAc) (2,79 g, 4,39 mmol). La solución se dejó calentar gradualmente a ta y se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat., se extrajo con EtOAc (3 x). La fase de EtOAc combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, purificación con cromatografía de fase normal para proporcionar ((*S*)-1-(5-(4-ciano-2-[(*R*)-2-metilbut-3-enamido]fenil)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0,87 g, 89 %). EM (IEN) *m/z*: 447,4 (M+H)⁺.

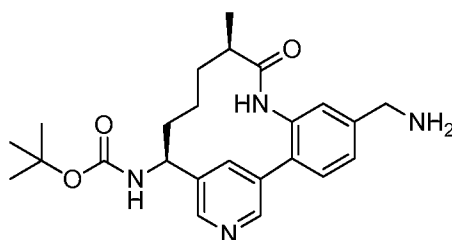
30

92C. Preparación de *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-ciano-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



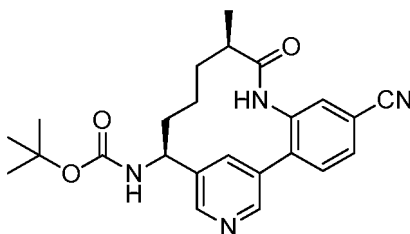
((S)-1-(5-(4-Ciano-2-((R)-2-metilbut-3-enamido)fenil)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (0,87 g, 1,948 mmol) y pTsOH (0,389 g, 2,046 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se desgasificó con Ar, se calentó a 40 °C en Ar durante 30 min. Después de este tiempo, se añadió un catalizador Grubbs de segunda generación (0,662 g, 0,779 mmol) en 10 ml de Ar desgasificado en DCM y la reacción se calentó a 40 °C durante 16 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. La fase de DCM se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación con cromatografía de fase normal dio N-[(10R,11E,14S)-5-ciano-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0,124 g, 15 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 419,3 (M+H)⁺.

92D. Preparación de trifluoroacetato de *terc*-butil N-[(10R,14S)-5-(aminometil)-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato



A una solución de N-[(10R,11E,14S)-5-ciano-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0,124 g, 0,296 mmol) en EtOH (5 ml), en Ar, se le añadió PtO₂ (0,027 g, 0,119 mmol). La solución se purgó y se volvió a llenar con H₂ (3 x), después se agitó a ta en un globo de H₂. Después de 2 h, se añadieron 4 ml de DMSO a la mezcla de reacción y la suspensión se filtró en Ar. La purificación con cromatografía de fase inversa proporcionó trifluoroacetato de *terc*-butil N-[(10R,14S)-5-(aminometil)-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato (0,123 g, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 425,4 (M+H)⁺.

92E. Preparación de trifluoroacetato de *terc*-butil N-[(10R,14S)-5-ciano-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato



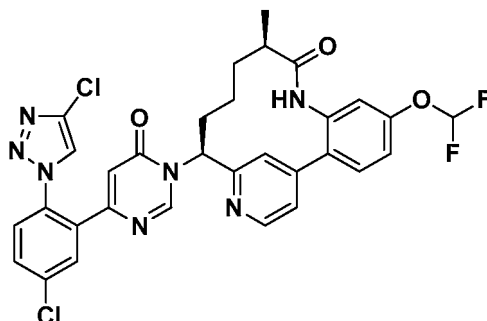
A una solución de trifluoroacetato de *terc*-butil N-[(10R,14S)-5-(aminometil)-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato (76 mg, 0,116 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml), se le añadió Et₃N (0,049 ml, 0,349 mmol), seguido de reactivos de Dess-Martin (198 mg, 0,466 mmol). La solución se agitó a ta. Después de 1 h, la reacción se interrumpió con Na₂S₂O₃ ac. y NaHCO₃ ac. sat., se extrajo con MeOH al 10 % en DCM, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación con cromatografía de fase normal, seguido de cromatografía de fase inversa proporcionó trifluoroacetato de *terc*-butil N-[(10R,14S)-5-ciano-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato (14 mg, 22 %) en forma de un sólido de color blanco.

92F. Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo

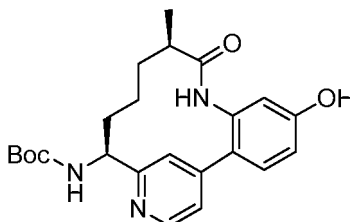
Se preparó trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (0,0067 g, 34 % en 2 etapas) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 78B, usando trifluoroacetato de *terc*-butil N-[(10R,14S)-5-ciano-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato. EM (IEN) *m/z*: 645,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,86 (d, J=0,7 Hz, 1H), 8,83 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,68 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 3H), 7,80 - 7,75 (m, 2H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,75 (dd, J=13,0, 4,0 Hz, 1H), 2,56 - 2,44 (m, 2H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 1H), 1,57 - 1,40 (m, 2H), 1,30 - 1,17 (m, 1H), 1,13 (d, J=7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) TR = 7,79 min, pureza del 100 %; Factor X_{1a} K_i = 0,24 nM, Caliceína plasmática K_i = 24 nM.

Ejemplo 93

Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-(difluorometoxi)-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

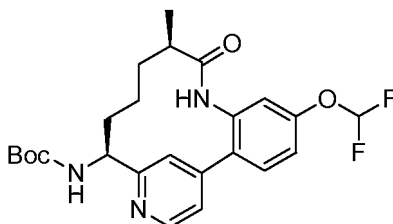


93A. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



Una solución de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-yodo-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (346 mg, 0,664 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 30B, quinolin-8-ol (38,5 mg, 0,265 mmol), CuI (25 mg, 0,133 mmol), KOH (223 mg, 3,98 mmol) en agua (2,2 ml) y DMSO (2,2 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h, después se enfrió a ta. Se añadieron (Boc)₂O (218 mg, 1 mmol) y 1 ml de THF a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se concentró y se purificó con cromatografía de fase normal para proporcionar *N*-[(10*R*,14*S*)-5-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (120 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 412,3 (M+H)⁺.

93B. Preparación de trifluoroacetato de *tert*-butil *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(difluorometoxi)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato



N-[(10*R*,14*S*)-5-Hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (33 mg, 0,080 mmol), C₂Cl₂NaO₂ (31 mg, 0,200 mmol), Cs₂CO₃ (52 mg, 0,160 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 100 °C durante 4 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó con cromatografía de fase inversa para proporcionar *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(difluorometoxi)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato trifluoroacetato de *tert*-butilo (8 mg, 17 %). EM (IEN) *m/z*: 462,1 (M+H)⁺.

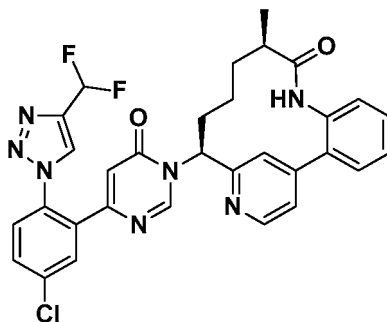
93C. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-(difluorometoxi)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5-(difluorometoxi)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (1,6 mg, 15 % en 2 etapas) de una manera similar como se describe en el Ejemplo 79, usando trifluoroacetato

de *terc*-butil *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(difluorometoxi)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato. EM (IEN) *m/z*: 652,1. (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,19 - 6,76 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,4, 4,5 Hz, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,96 - 1,82 (m, 1H), 1,61 (s a, 1H), 1,45 - 1,32 (m, 1H), 1,28 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,08 - 0,90 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 8,83 min, pureza del 100 %; Factor X_{1a} K_i = 100 nM, Caliceína plasmática K_i = 4.000 nM.

Ejemplo 94

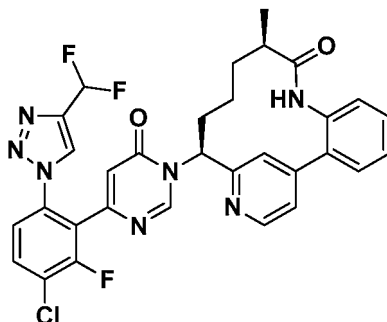
Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



Se preparó (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0117 g, rendimiento del 32 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129, usando 6-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 16 y (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 29. EM (IEN) *m/z*: 602,1 (M+H)⁺ y 604,1 (M+2H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,64 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,78 - 8,76 (m, 1H), 8,54 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (dd, *J*=7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,19 (t, *J*=54,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,26 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 5,85 - 5,79 (m, 1H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,35 - 1,24 (m, 2H), 0,76 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,42 - 0,25 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,11 min, pureza = 99,8 %; Factor X_{1a} K_i = 0,46 nM, Caliceína plasmática K_i = 30 nM.

Ejemplo 95

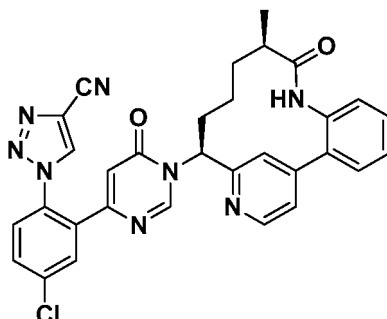
Preparación (10*R*,14*S*)-14-(4-{3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



Se preparó (10*R*,14*S*)-14-(4-{3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0168 g, rendimiento del 45 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129, usando 6-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 21 y (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 29. EM (IEN) *m/z*: 620,1 (M+H)⁺ y 622,1 (M+2H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,82 - 8,79 (m, 1H), 8,62 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J*=8,5, 7,7 Hz, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,58 (dd, *J*=7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 7,36 - 7,12 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,94 - 5,87 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,44 - 1,31 (m, 2H), 0,84 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,52 - 0,32 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,20 min, pureza = 99,9 %; Factor X_{1a} K_i = 0,16 nM, Caliceína plasmática K_i = 13 nM.

Ejemplo 96

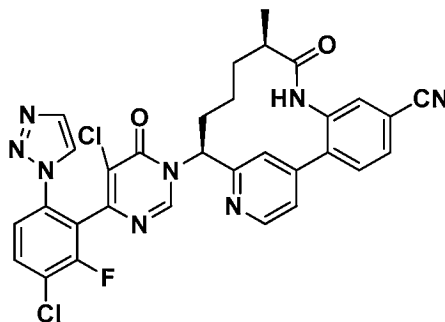
Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



Se preparó 1-(4-cloro-2-{1-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0,0098 g, rendimiento del 29 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129, usando 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo, preparado como se describe en el Ejemplo 18 y (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 29. EM (IEN) *m/z*: 577,1 (M+H)⁺ y 579,1 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,63 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (dd, *J*=7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 7,23 (dd, *J*=7,7, 1,1 Hz, 1H), 6,54 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 5,93 - 5,86 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 0,84 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,50 - 0,35 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,13 min, pureza = 99,6 %; Factor *X*₁ *K*_i = 0,1 nM, Caliceína plasmática *K*_i = 12 nM.

Ejemplo 97

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{5-cloro-4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo



97A. Preparación de 5-cloro-6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil) pirimidin-4-ol

A una solución de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (53 mg, 0,182 mmol) en CH₃CN (2 ml), se la añadió NCS (26,7 mg, 0,200 mmol). Después de 2 h, se añadió DMF (0,5 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La reacción se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal produjo 5-cloro-6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (32 mg, rendimiento del 54 %) en forma de un vidrio transparente. EM (IEN) *m/z*: 326,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (dd, *J*=8,6, 7,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*=8,8, 1,5 Hz, 1H).

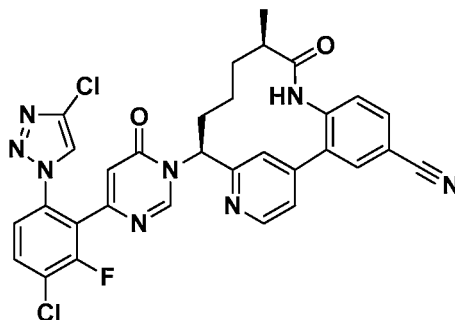
97B. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{5-cloro-4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo

Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{5-cloro-4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (10 mg, rendimiento del 27 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129, usando 5-cloro-6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol y (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo, preparado como se describe en el

Ejemplo 30. EM (IEN) m/z: 629,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,07 - 8,96 (m, 1H), 8,72 (dd, J=7,9, 5,1 Hz, 1H), 8,33 - 8,14 (m, 1H), 7,90 (dd, J=8,7, 7,8 Hz, 1H), 7,84 - 7,68 (m, 4H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 7,47 (td, J=4,5, 1,8 Hz, 1H), 6,02 (ddd, J=17,0, 12,4, 5,0 Hz, 1H), 2,68 (s a, 1H), 2,29 - 2,14 (m, 1H), 2,08 (dt, J=8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 1H), 1,59 - 1,33 (m, 2H), 0,95 (dd, J=6,9, 2,5 Hz, 3H), 0,65 (m., 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,00 min, pureza = 100 %; Factor X_{1a} Ki = 2 nM, Caliceína plasmática Ki = 50 nM.

Ejemplo 98

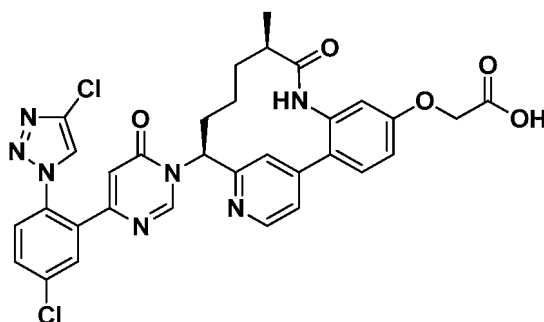
Preparación de trifluoroacetato de (10R, 14S)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carbonitrilo



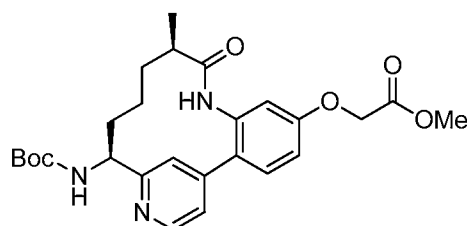
15 Se preparó trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carbonitrilo (4,64 mg, rendimiento del 29 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 114 reemplazando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol con 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 10. EM (IEN) m/z: 629,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMF) δ 10,17 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,75 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,13 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 1H), 7,96 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,60 (dd, J=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,08 (dd, J=12,4, 5,0 Hz, 1H), 2,28 (t, J=12,7 Hz, 1H), 1,98 (d, J=12,8 Hz, 2H), 1,57 - 1,40 (m, 2H), 1,28 (s a, 1H), 0,90 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,58 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,97 min, pureza > 99 %; Factor X_{1a} Ki = 0,26 nM, Caliceína plasmática Ki = 40 nM.

Ejemplo 99

Preparación de ácido 2-[[[(10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]oxi]acético



99A. Preparación de 2-[[[(10R,14S)-14-{(terc-butoxi)carbonil]amino}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,9,2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]oxi]acetato de metilo



A una solución de N-[(10R,14S)-5-hidroxi-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-

hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (64 mg, 0,156 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 93A, en DMF (1 ml) se le añadieron bromoacetato de metilo (26 mg, 0,171 mmol) y Cs₂CO₃ (63 mg, 0,194 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h, después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación con cromatografía de fase normal proporcionó 2-[[[(10*R*,14*S*)-14-1-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.1}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]oxi]acetato de metilo (72 mg, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 484,2. (M+H)⁺.

99B. Preparación de trifluoroacetato de metil 2-[[[(10*R*,14*S*)-14-4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.1}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]oxi]acetato

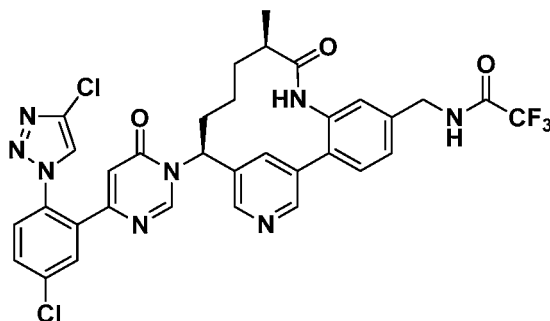
Se preparó trifluoroacetato de metil 2-[[[(10*R*,14*S*)-14-14-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.1}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]oxi]acetato (6,5 mg, 15 % en 2 etapas de una manera similar como se describe en el Ejemplo 79, usando 2-[[[(10*R*,14*S*)-14-1-[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]oxi]acetato de metilo. EM (IEN) *m/z*: 674,2. (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,76 (s, 1H), 8,72 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 3H), 7,13 (dd, *J*=8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,86 (dd, *J*=12,3, 4,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,46 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 2,37 (t, *J*=12,9 Hz, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 1H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,60 - 1,46 (m, 1H), 1,35 (d, *J*=18,7 Hz, 2H), 1,27 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 1,15 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 8,07 min, pureza del 99 %.

99C. Preparación de trifluoroacetato del ácido 2-[[[(10*R*,14*S*)-14-4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]oxilacético

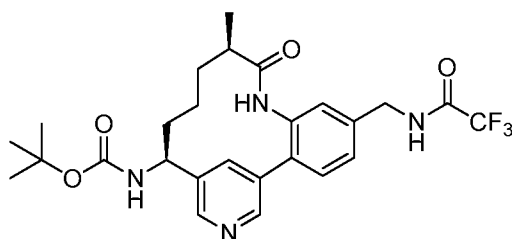
A una solución de trifluoroacetato de metil 2-[[[(10*R*,14*S*)-14-4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]oxi]acetato (5 mg, 6,34 μmol) en MeOH (1 ml), se le añadió NaOH 1 N ac. (0,10 ml, 0,10 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió una pequeña cantidad de DMF y la solución resultante se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar trifluoroacetato del ácido 2-[[[(10*R*,14*S*)-14-4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]oxilacético (3,7 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 660,1. (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,91 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J*=5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 6,40 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 5,96 (dd, *J*=12,5, 4,3 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,93 - 1,84 (m, 1H), 1,57 - 1,40 (m, 2H), 1,27 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,07 - 0,95 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 7,07 min, pureza del 100 %; Factor XIa Ki = 90 nM, Calicreína plasmática Ki = 4.900 nM.

Ejemplo 100

Preparación de *N*-[[[(10*R*,14*S*)-14-4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida



100A. Preparación de trifluoroacetato de *terc*-butil *N*-[[[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-5-[(trifluoroacetamido) metil]-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato



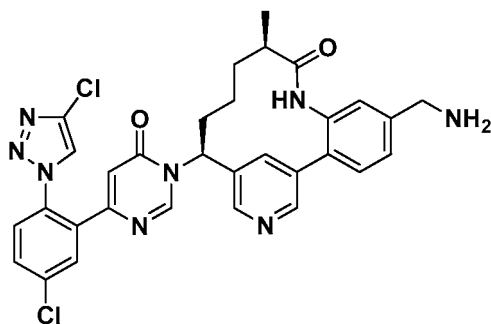
A una solución de trifluoroacetato de *terc*-butil *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(aminometil)-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato (51 mg, 0,078 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 92D, en DMF (1 ml) se le añadieron Et₃N (0,033 ml, 0,234 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (13 mg, 0,094 mmol). La solución se agitó a ta durante 16 h. La solución se concentró. La purificación con cromatografía de fase inversa proporcionó trifluoroacetato de *terc*-butil *N*-[(10*R*,14*S*)-5-(aminometil)-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato (30 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 521,6.

100B. Preparación de trifluoroacetato de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida

Se preparó trifluoroacetato de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (9,5 mg, 24 % en 2 etapas) de una manera similar como se describe en el Ejemplo 79, usando trifluoroacetato de *terc*-butil *N*-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-5-[(trifluoroacetamido)metil]-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato. EM (IEN) m/z: 711,2. (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,91 - 8,87 (m, 1H), 8,80 - 8,75 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,86 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,60 (m, 3H), 7,49 (dd, *J*=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 6,38 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J*=12,9, 3,9 Hz, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 2H), 2,61 - 2,46 (m, 2H), 2,31 - 2,16 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 1H), 1,60 - 1,33 (m, 3H), 1,25 (s a, 1H), 1,09 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) TR = 7,45 min, pureza del 95 %; Factor X_{1a} K_i = 1,3 nM, Caliceína plasmática K_i = 110 nM.

Ejemplo 101

Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-5-(aminometil)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-8,17-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

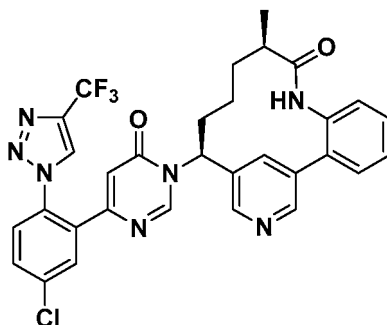


Se añadió trifluoroacetato de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (8,5 mg, 10,30 μmol) en MeOH (0,5 ml) se le añadió NaOH 1 N ac. (0,1 ml, 0,10 mmol) y la solución se agitó a ta. Después de 4 h, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-5-(aminometil)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (4,0 mg, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 615,2. (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,69 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 8,60 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (t, *J*=1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,49 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 6,42 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J*=12,8, 3,5 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,55 - 2,43 (m, 2H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,84 (dt, *J*=8,6, 5,7 Hz, 1H), 1,70 - 1,49 (m, 2H), 1,34 (d, *J*=19,4 Hz, 1H), 1,17 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) TR = 5,40 min, pureza del 90 %; Factor X_{1a} K_i = 7,9 nM, Caliceína plasmática K_i = 630 nM.

Ejemplo 102

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-

10-metil-8,17-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



5 102A. Preparación de (1-(5-(2-aminofenil)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Se añadieron (1-(5-bromopiridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,50 g, 1,53 mmol), como se preparó por el Ejemplo 26, ácido (2-aminofenil)borónico (0,23 g, 1,68 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (3,06 ml, 6,11 mmol) a dioxano (8,83 ml) y se purgó con una corriente de argón durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,088 g, 0,076 mmol) y la mezcla se irradió a 120 °C durante 30 min. 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 para proporcionar (1-(5-(2-aminofenil)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo que se usó en la siguiente reacción. EM (IEN) m/z: 340,1 (M+H)⁺.

15 102B. Preparación de ((*S*)-1-(5-(2-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)fenil)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo

A (1-(5-(2-aminofenil)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,519 g, 1,529 mmol) en EtOAc (5,10 ml), se le añadió ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,230 g, 2,294 mmol) en EtOAc (1 ml) a 0 °C. Después, se añadieron T3P® (EtOAc al 50 %) (1,820 ml, 3,06 mmol) y piridina (0,371 ml, 4,59 mmol). Después de agitar durante una noche, la reacción se repartió con NaHCO₃ sat. (100 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 (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal en hexanos y EtOAc como eluyentes para proporcionar el ((*S*)-1-(5-(2-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)fenil)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (0,565 g, 88 %). EM (IEN) m/z: 422,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃-d) δ 8,61 (d, *J*=1,9 Hz, 1H), 8,50 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,27 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,56 (t, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,43 (dt, *J*=8,5, 4,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J*=4,4 Hz, 2H), 5,81 - 5,66 (m, 2H), 5,21 - 5,15 (m, 2H), 5,08 - 5,01 (m, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,63 - 2,49 (m, 2H), 1,56 (s, 4H), 1,43 (s a, 9H).

30 102C. Preparación de *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,4}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ((*S*)-1-(5-(2-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)fenil)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (565 mg, 1,34 mmol) en DCM (335 ml), se le añadió *p*TsOH·H₂O (268 mg, 1,407 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C mientras que se burbujeara Ar a través de durante 1 h. Se añadió catalizador Grubbs de segunda generación ((455 mg, 0,536 mmol) y la agitación se continuó a 40 °C en Ar. Después de 2 h, la reacción se enfrió a ta y se agitó en Ar durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de fase normal en hexanos y EtOAc como eluyentes para dar el producto deseado (527 mg, 100 %). EM (IEN) m/z: 394,2 (M+H)⁺.

40 102D. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,4}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

Se añadió PtO₂ (0,030 g, 0,134 mmol) a una solución de *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0,527 g, 1,34 mmol) en EtOH (50 ml) y se sometió a una atmósfera de H₂ (0,38 MPa (55 psi)). Después de 4 h, el catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró. El producto se llevó a la siguiente reacción. EM (IEN) m/z: 396,5 (M+H)⁺.

50 102E. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se añadió TFA (2,065 ml, 26,8 mmol) a una solución en agitación de *N*-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0,530 g, 1,34 mmol) en DCM (5,0 ml) a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se neutralizó con NaHCO₃ sat. La mezcla se extrajo con una solución de CHCl₃/IPA (3:1) (3x). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto deseado que se llevó a la siguiente reacción. EM (IEN) m/z: 296,1

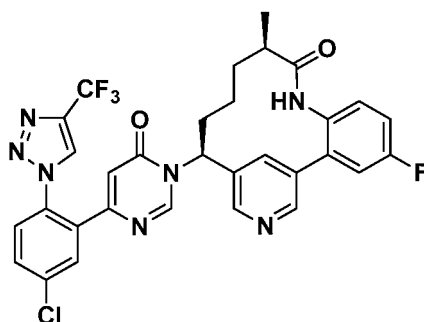
(M+H)⁺.

102F. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona

A un vial que contenía una suspensión de color blanco de 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,023 g, 0,068 mmol), preparado en el Ejemplo 15, en ACN (1,830 ml), se le añadieron HATU (0,033 g, 0,088 mmol) y DBU (0,015 ml, 0,102 mmol). Después de 30 min, se añadió (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,020 g, 0,068 mmol) en DMF (1,0 ml). La solución resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna PHENOMENEX® Luna Axia C18 5 μ 30 x 100 mm, gradiente de 10 minutos; Disolvente A: MeOH al 20 % - H₂O al 80 % - TFA al 0,1 %; Disolvente B: MeOH al 90 % - H₂O al 10 % - TFA al 0,1 %) y se liofilizó para dar trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (5,4 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 620 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,90 - 8,83 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,39 (dd, *J*=7,4, 1,7 Hz, 1H), 6,52 - 6,42 (m, 1H), 5,79 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 2,60 - 2,44 (m, 2H), 2,22 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,54 (d, *J*=7,0 Hz, 2H), 1,30 - 1,06 (m, 4H). HPLC analítica (Método X) TR = 5,78 min, pureza del 92 %. Factor Xla Ki = 0,2 nM, Caliceína plasmática Ki = 15 nM.

Ejemplo 103

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



103A. Preparación de clorhidrato de 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-fluoroanilina

Se añadió (2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (0,500 g, 1,547 mmol) a MeOH (1 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (7,74 ml, 30,9 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó además a alto vacío durante 3 h para dar clorhidrato de 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-fluoroanilina (0,390 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 3,78 (s, 4H), 0,98 (s, 6H).

103B. Preparación de (1-(5-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo

Se añadieron (1-(5-bromopiridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,485 g, 1,484 mmol), preparado como se describe para el Ejemplo 26, clorhidrato de 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-4-fluoroanilina (0,385 g, 1,484 mmol) y Na₂CO₃ 2 M ac. (2,97 ml, 5,93 mmol) a dioxano (8,58 ml) y se purgó con una corriente de Ar durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,086 g, 0,074 mmol) y la mezcla se irradió a 120 °C durante 30 min. 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 (1-(5-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 358,1 (M+H)⁺.

103C. Preparación de ((*S*)-1-(5-(5-fluoro-2-((*R*)-2-metilbut-3-enamido) fenil)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

A (1-(5-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,530 g, 1,483 mmol) en EtOAc (4,94 ml), se le añadió ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,223 g, 2,224 mmol) en EtOAc (1 ml) a 0 °C. Se añadieron T3P® (50 % en EtOAc) (1,765 ml, 2,97 mmol) y piridina (0,360 ml, 4,45 mmol). Después de 18 h, la reacción se repartió con NaHCO₃ sat. (100 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) y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal con hexano y EtOAc como eluyentes para dar ((*S*)-1-(5-(5-fluoro-2-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)fenil)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (583 mg, 89 %) en forma de un aceite. EM (IEN)

m/z: 440 (M+H)⁺.

103D. Preparación de *N*-[(10*R*, 11*E*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

Se añadió ((*S*)-1-(5-(5-fluoro-2-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)fenil)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (580 mg, 1,320 mmol) en DCM (335,00 ml) a pTsOH (264 mg, 1,386 mmol) y la solución se calentó a 40 °C mientras que se burbujeaba Ar a través de la solución. Después de 1 h, se añadió un catalizador Grubbs de segunda generación (448 mg, 0,528 mmol) y se continuó calentando. Después de 2 h, la reacción se enfrió a ta y se agitó en Ar. Después de 18 h, la mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de fase normal usando hexano y EtOAc como eluyentes para dar *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (468 mg, 86 %) en forma de un aceite de color pardo. EM (IEN) m/z: 412 (M+H)⁺.

103E. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

Se añadió PtO₂ (0,026 g, 0,114 mmol) a una solución de *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,468 g, 1,137 mmol) en EtOH (50 ml) y se sometió a una atmósfera de H₂ (0,38 MPa (55 psi)). El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró para dar *N*-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo. EM (IEN) m/z: 414 (M+H)⁺.

103F. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,17-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.1}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

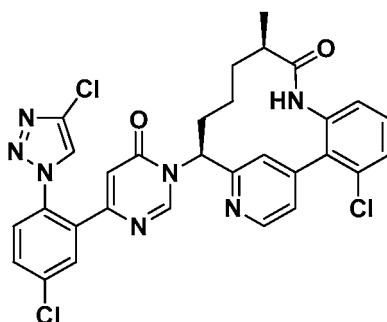
Se añadió TFA (1,751 ml, 22,73 mmol) a una solución en agitación de *N*-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,470 g, 1,137 mmol) en DCM (5 ml) a ta. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. La mezcla se extrajo con una solución de CHCl₃/IPA (3:1) (3x). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona en forma de un aceite de color pardo (0,30 g, 84 %). EM (IEN) m/z: 314 (M+H)⁺.

103G. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,17-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

A un vial que contenía una suspensión de color blanco de 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,022 g, 0,064 mmol), preparado como se describe para el Ejemplo 15, en ACN (1,725 ml), se le añadieron HATU (0,032 g, 0,083 mmol) y DBU (0,014 ml, 0,096 mmol). Después de 30 min, se añadió (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,020 g, 0,064 mmol) en DMF (1 ml). Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna PHENOMENEX® Luna Axia C18 5 μ 30 x 100 mm, gradiente de 10 minutos; Disolvente A: ACN al 20 % - H₂O al 80 % - TFA al 0,1 %; Disolvente B: ACN al 80 % - H₂O al 20 % - TFA al 0,1 %) y se liofilizó para dar trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (6,9 mg, 13,7 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 638,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,77 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 1H), 7,37 (dd, J=8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,63 (dd, J=12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,43 - 2,28 (m, 3H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 1,70 (dd, J=9,9, 3,5 Hz, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 2H), 1,01 (d, J=7,0 Hz, 4H). HPLC analítica (Método A) TR = 7,40 min, pureza del 95 %; Factor X1a Ki = 0,22 nM, Calicreína plasmática Ki = 32 nM.

Ejemplo 104

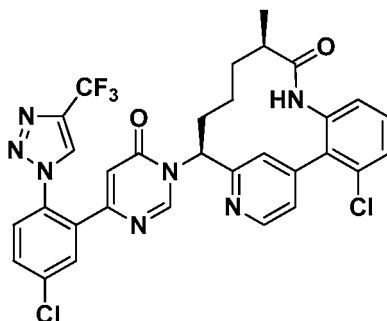
Preparación (10*R*,14*S*)-3-cloro-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



5 Se preparó trifluoroacetato de (10R,14S)-3-cloro-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 reemplazando 2-cloro-3,4-difluoroanilina (0,31 g, 1,88 mmol), con 2-bromo-3-cloroanilina en el Ejemplo 54B y reemplazando 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 7, con 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 9, en el Ejemplo 54H. EM (IEN) *m/z*: 622,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,95 (s a, 1H), 8,69 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,39 - 8,32 (m, 1H), 7,91 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 10 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,57 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,42 (s a, 1H), 7,28 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,40 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,94 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 2,40 (s a, 1H), 2,21 - 1,98 (m, 2H), 1,57 (s a, 2H), 1,32 - 1,13 (m, 1H), 0,98 (d, *J*=5,7 Hz, 3H), 0,69 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,53 min, pureza = 100 %; Factor X_{1a} K_i = 0,63 nM, Caliceína plasmática K_i = 190 nM.

15 Ejemplo 105

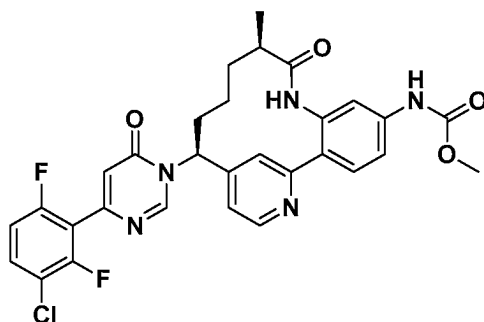
Preparación de (10R,14S)-3-cloro-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



20 Se preparó trifluoroacetato de (10R,14S)-3-cloro-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 54 usando 2-bromo-3-cloroanilina y 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 15, en el Ejemplo 54H. EM (IEN) *m/z*: 654,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,90 (s a, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,57 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,49 (t, *J*=7,8 Hz, 2H), 7,40 (s a, 1H), 7,28 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 6,48 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,00 - 5,88 (m, 1H), 2,39 (s a, 1H), 2,18 - 1,97 (m, 2H), 1,56 (s a, 2H), 1,22 (s a, 1H), 0,98 (d, *J*=5,9 Hz, 3H), 0,68 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 10,25 min, pureza = 99,7 %.; Factor X_{1a} K_i = 0,41 nM, Caliceína plasmática K_i = 200 nM.

Ejemplo 106

35 Preparación de *N*-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo



106A. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(2-{2-amino-4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}piridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

5 A un vial de centelleo se le añadieron 2-((5-((metoxicarbonil)amino)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolan-2-uida (916 mg, 1,681 mmol), K₂CO₃ (845 mg, 6,11 mmol), agua (2,55 ml) y dioxano (10,200 ml) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió (1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (500 mg, 1,528 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 27. La reacción se purgó burbujeándose a través de Ar. Se añadieron tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (56,3 mg, 0,153 mmol) y Pd(OAc)₂ (17,15 mg, 0,076 mmol) como sólidos y la mezcla se calentó a 70 °C durante una noche y se enfrió a ta durante el fin de semana. La reacción se desgasificó y se añadieron otros 27 mg de ligando y 8 mg de Pd(OAc)₂. La reacción se calentó a 85 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluye con agua/EtOAc, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar *N*-[(1*S*)-1-(2-{2-amino-4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}piridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (573 mg, 91 %) en forma de una espuma de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 413,1 (M+H)⁺.

20 106B. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo

25 Se preparó *N*-[(10*R*, 14*S*)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo de una manera similar como los procedimientos descritos en los Ejemplos 45F a 45H reemplazando *N*-[(1*S*)-1-(2-{2-amino-4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo, con *N*-[(1*S*)-1-(2-{2-amino-4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}piridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo. EM (IEN) *m/z*: 469,2 (M+H)⁺.

30 106C. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo

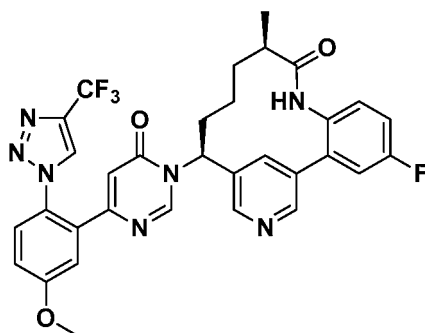
35 A una solución de *N*-[(10*R*,14*S*)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (10 mg, 0,021 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml), se le añadió TFA (0,082 ml, 1,067 mmol). La reacción se agitó a ta durante 30 min, después se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH, se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃ y se concentró para retirar el disolvente para dar *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (8 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 369,5.

40 106D. Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo

45 Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (6,3 mg, rendimiento del 37 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129 reemplazando usando *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo (8 mg, 0,022 mmol) y 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol (5,3 mg, 0,022 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 4. EM (IEN) *m/z*: 549,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,81 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,78 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 8,40 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J*=6,2, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,60 (dd, *J*=8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,84 - 5,75 (m, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 3H), 2,73 (t, *J*=5,8 Hz, 1H), 2,58 - 2,29 (m, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,72 - 1,41 (m, 2H), 1,18 - 0,97 (m, 4H). HPLC analítica (Método A): TR = 5,89 min, pureza = 99,5 %; Factor X_{1a} Ki = 1,3 nM, Caliceína plasmática Ki = 19 nM.

55 Ejemplo 107

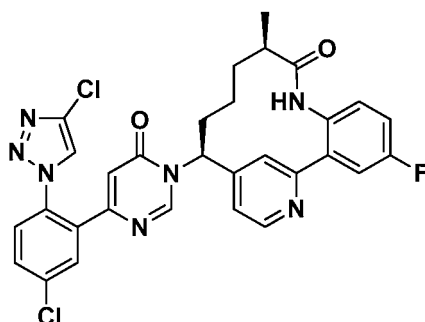
Preparación de (10*R*,14*S*)-4-fluoro-14-(4-{5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



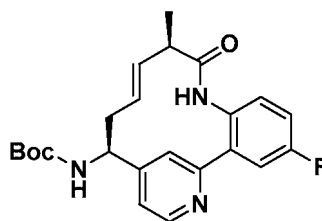
- 5 Se preparó (10*R*,14*S*)-4-fluoro-14-(4-{5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona con un rendimiento del 4 % en forma de un sólido (0,5 mg), a través del acoplamiento de 6-{5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0,007 g, 0,02 mmol) y (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (0,0065 g, 0,02 mmol) usando la metodología de acoplamiento HATU,DBU descrita en los Ejemplos 45K y 45L. EM (IEN) m/z: 634,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,77 - 8,75 (m, 1H), 8,70 - 8,62 (m, 1H), 8,43 - 8,35 (m, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 3H), 6,46 - 6,42 (m, 1H), 5,97 - 5,76 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,57 - 2,40 (m, 2H), 2,35 - 2,18 (m, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,57 - 1,37 (m, 2H), 1,16 - 1,06 (m, 3H), 0,44 - 0,36 (m, 1H) 2,21 - 2,12 (m, 1H), 2,00 - 1,72 (m, 1H), 1,46 - 1,30 (m, 2H), 0,92 - 0,74 (d, 3H), 0,46 - 0,21 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) TR = 11,3 min, pureza = 95 %; Factor X_{1a} K_i = 142 nM, Caliceína plasmática K_i = 1.400 nM.

Ejemplo 108

- 20 Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

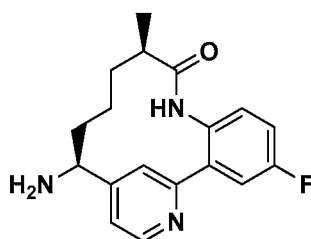


- 25 108A. Preparación de *N*-[(10*R*, 11*E*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo



- 30 *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-4-Fluoro-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (59 mg, 68 %) en forma de una película transparente, se hizo de una manera similar como el Ejemplo 28C, sustituyendo *N*-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo por *N*-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo. EM (IEN) m/z: 412,5 (M+H)⁺.

- 35 108B. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,18-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona



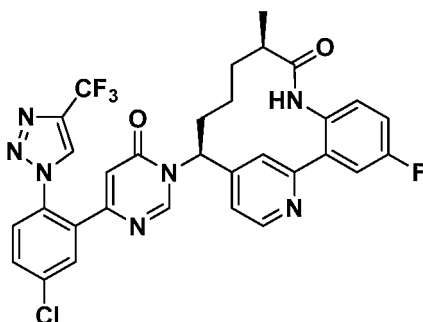
5 *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-4-Fluoro-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo (0,059 g, 0,143 mmol) se hidrogenó a 0,38 MPa (55 psi) en EtOH (10 ml) en presencia de PtO₂ (15 mg). Después de un total de 8 h, la reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró para dar 53 mg de una espuma de color castaño. La espuma se calentó a 150 °C durante 30 min en microondas en MeOH (1 ml) / agua (4 ml). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en EtOAc/DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,18-diazatriciclo[13,3,31,0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (44 mg, 98 %) en forma de una película transparente. EM (IEN) *m/z*: 314,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 3H), 7,27 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 4,04 (dd, *J*=9,4, 4,3 Hz, 1H), 2,53 - 2,36 (m, 1H), 2,03 - 1,87 (m, 1H), 1,60 - 1,37 (m, 5H), 1,20 - 1,12 (m, 3H).

15 108C. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,18-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

20 Se preparó (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (8 mg, 29 %) de una manera similar al Ejemplo 129, usando *bis*-trifluoroacetato de (14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (Diastereómero A). EM (IEN) *m/z*: 604,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,65 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,36 (dd, *J*=5,7, 1,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 6,30 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J*=12,5, 4,4 Hz, 1H), 2,57 - 2,43 (m, 1H), 2,37 - 2,22 (m, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,42 - 1,27 (m, 2H), 1,16 (s a, 1H), 0,94 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) TR = 6,81 min, pureza = 100 %; Factor X₁ Ki = 0,21 nM, Caliceína plasmática Ki = 13 nM.

Ejemplo 109

30 Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

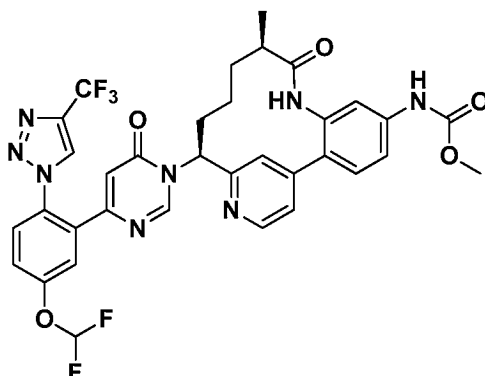


35 Se preparó (10*R*, 14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,167 g, 40,2 %), un sólido de color blanco, de una manera similar como el Ejemplo 108, usando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, como se describe en el Ejemplo 9. Cromatografía HPLC quiral adicional (Columna: CHIRALPAK® IC, 30 x 250 mm, 5 μ; Fase móvil: MeOH al 30 % / CO₂ al 70 %; Condiciones de flujo: 85 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C) proporcionó el compuesto del título como el diastereómero principal. EM (IEN) *m/z*: 638,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,83 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 8,66 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,90 (d, *J*=2,2 Hz, 2H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,58 (dd, *J*=9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 2H), 7,21 (dd, *J*=5,3, 1,8 Hz, 1H), 6,50 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,75 (dd, *J*=12,9, 3,9 Hz, 1H), 2,56 (t, *J*=6,5 Hz, 1H), 2,39 (dd, *J*=8,0, 3,4 Hz, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,68 - 1,54 (m, 1H), 1,44 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 1,33 (s a, 1H), 1,13 (d, *J*=7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) TR = 7,62 min, pureza = 98 %.

Ejemplo 110

Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-(difluorometoxi)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-

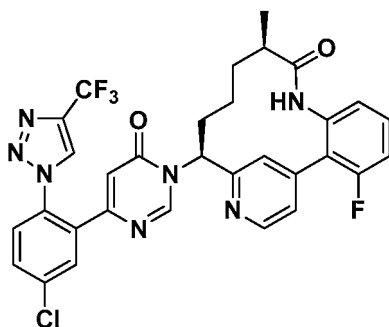
dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo



5 Usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 45K y 45L, se preparó *N*-[(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-(difluorometoxi)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo acoplando 6-(5-(difluorometoxi)-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4(3H)-ona y *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo. EM *m/z* = 725,1
 10 (M+H).+ RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,93 - 9,89 (m, 1H), 9,76 - 9,73 (m, 1H), 9,22 - 9,20 (m, 1H), 8,87 - 8,83 (m, 1H), 8,56 - 8,52 (m, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 6,43 - 6,40 (m, 1H), 5,96 - 5,81 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,85 - 1,69 (m, 1H), 1,46 - 1,29 (m, 2H), 0,87 - 0,77 (d, 3H), 0,45 - 0,22 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) TR = 1,8 min, pureza =
 15 96 %; Factor X_{1a} K_i = 14 nM.

Ejemplo 111

20 Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



25 111A. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-3-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona

30 Se preparó (10*R*,14*S*)-14-amino-2-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 54B, reemplazando, 2-cloro-3,4-difluoroanilina con 2-bromo-3-fluoroanilina y después se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 54C.

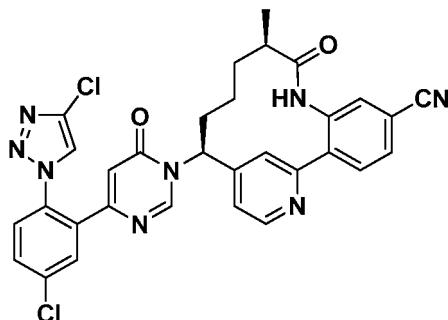
35 111B. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

40 Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,05 g, rendimiento del 76 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 135, usando (10*R*,14*S*)-14-amino-3-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (0,030 g, 0,097 mmol). EM (IEN) *m/z*: 638,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,81 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 8,63 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,23 (td, *J*=9,1, 1,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,43 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 5,96 (dd, *J*=12,4, 5,0 Hz, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,81 (t, *J*=12,5 Hz, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,35 - 1,19

(m, 1H), 0,94 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,85 - 0,68 (m, 1H). RMN ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ -62,54 (s), -77,68 (s), -117,05 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 10,04 min, pureza del 100 %; Factor X_{1a} K_i = 0,17 nM, Calicreína plasmática K_i = 28 nM.

5 Ejemplo 112

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo



10

112A. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo

15 Se preparó (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo de una manera similar como los procedimientos descritos en el Ejemplo 30 reemplazando *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-il]carbamato de metilo con *N*-[(10*R*,14*S*)-5-[(metoxicarbonil)amino]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-14-il]carbamato de *tert*-butilo, preparado como se describe en el Ejemplo 106B. EM (IEN) m/z : 469,2 (M+H)⁺.

20

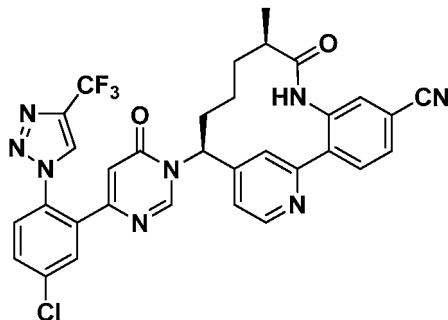
112B. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo

25 Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (10,7 mg, rendimiento del 38 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129 usando (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (12,3 mg, 0,038 mmol). EM (IEN) m/z : 611,1 (M+H)⁺. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,78 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 - 8,35 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 2H), 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,46 (dd, $J=5,6, 1,7$ Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,69 (dd, $J=12,5, 4,4$ Hz, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,40 - 2,14 (m, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,55 - 1,38 (m, 2H), 1,18 (s, 1H), 1,02 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,61 min, pureza = 99,4 %; Factor X_{1a} K_i = 0,22 nM, Calicreína plasmática K_i = 19 nM.

30

35 Ejemplo 113

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo



40

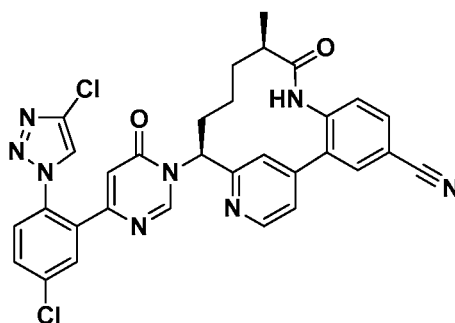
Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (12,6 mg, rendimiento del 42 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129 usando (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-

45

carbonitrilo (12,3 mg, 0,038 mmol) y 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Ejemplo 15. EM (IEN) m/z : 645,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,85 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,08 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,39 (dd, $J=5,6, 1,7$ Hz, 1H), 6,47 - 6,41 (m, 1H), 5,69 (dd, $J=12,7, 4,3$ Hz, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 1,56 - 1,37 (m, 2H), 1,29 - 1,11 (m, 1H), 1,03 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): TR = 8,42 min, pureza = 97,9 %; Factor XI a Ki = 0,19 nM, Calicreína plasmática Ki = 15 nM.

Ejemplo 114

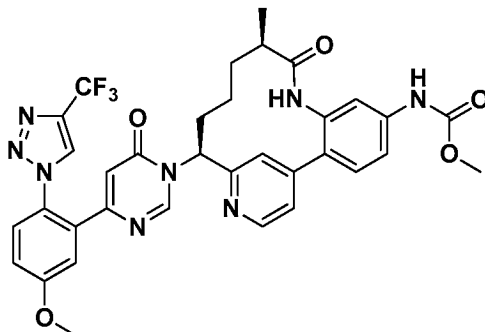
Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carbonitrilo



Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carbonitrilo (9,08 mg, rendimiento del 29 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 126 reemplazando (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo con (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carbonitrilo, que se preparó de una manera similar como el (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo, preparado como se describe en el Ejemplo 30. EM (IEN) m/z : 611,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,71 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,98 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J=8,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,49 (dd, $J=5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,02 (dd, $J=12,5, 5,1$ Hz, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 2,08 - 1,88 (m, 2H), 1,59 - 1,40 (m, 2H), 0,94 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,60 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,18 min, pureza > 99 %; Factor XIa Ki = 0,8 nM, Calicreína plasmática Ki = 26 nM.

Ejemplo 115

Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo

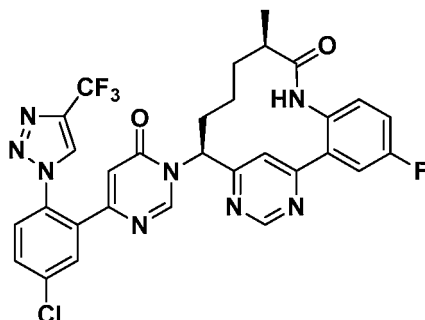


Usando los procedimientos descritos en los Ejemplos 45K y 45L, se preparó *N*-[(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo acoplando 6-(5-metoxi-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4(3H)-ona y *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo. EM m/z = 689,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,93 - 9,88 (m, 1H), 9,82 - 9,76 (m, 1H), 9,09 - 9,05 (m, 1H), 8,81 - 8,76 (m, 1H), 8,55 - 8,50 (m, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 3H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,38 - 6,33 (m, 1H), 5,92 -

5,83 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 - 3,64 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,44 - 1,29 (m, 2H), 0,88 - 0,78 (d, 3H), 0,46 - 0,28 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) TR = 1,75 min, pureza = 100 %; Factor X_{1a} K_i = 0,47 nM, Calicreína plasmática K_i = 47 nM.

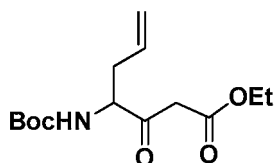
5 Ejemplo 116

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16,18-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



10

116A. Preparación de 4-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}-3-oxohept-6-enoato de etilo



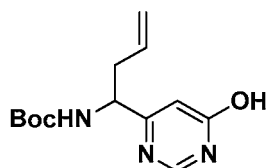
15

A una solución de Boc-2-alilglicina (8 g, 37,2 mmol) en THF (50 ml) se le añadió en porciones CDI (7,23 g, 44,6 mmol) y la reacción se agitó a ta durante una noche para dar una solución de (1-(1*H*-imidazol-1-il)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo. En un RBF separado, a ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (7,37 g, 55,8 mmol) en THF (20 ml), a 0 °C, se le añadió gota a gota *i*PrMgCl 2 M en THF (55,8 ml, 112 mmol) a través de una bomba de jeringa, después la reacción se dejó calentar a ta y después se agitó durante 1 h. Después de este tiempo, la solución se enfrió a 0 °C, y después, se añadió una solución de (1-(1*H*-imidazol-1-il)-1-oxopent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo enfriada a 0 °C a través de una cánula. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se neutralizó con HCl 1 N ac. La solución resultante se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación con cromatografía de fase normal proporcionó 4-1[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}-3-oxohept-6-enoato de etilo (6,55 g, 62 %) en forma de un producto sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 308,1 (M+Na)⁺.

20

25

116B. Preparación de *N*-[1-(6-hidroxipirimidin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

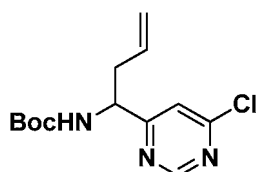


30

En un RBF de 200 ml a ta, a NaOMe (25 % en peso en MeOH) (22,30 g, 103 mmol) se le añadieron formimidamida, AcOH (5,37 g, 51,6 mmol), seguido de 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxohept-6-enoato de etilo (10 g, 36,9 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 116A. La reacción se agitó a ta durante 2 días, después se concentró para retirar MeOH, y después, se añadió NH₄Cl ac. sat. El pH se ajustó a pH 7-8 añadiendo HCl 1 N ac. La solución se extrajo con DCM varias veces y la fase de DCM combinado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó *N*-[1-(6-hidroxipirimidin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo (3,44 g, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 266,4 (M+H)⁺.

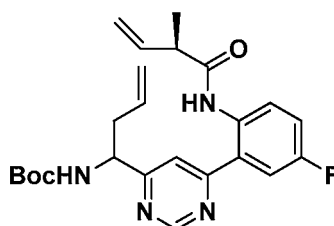
35

40 116C. Preparación de *N*-[1-(6-cloropirimidin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo



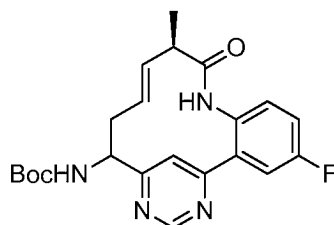
5 *N*-[1-(6-Hidroxipirimidin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (3,44 g, 12,97 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 116B, y *N,N*-dietilanilina (4,15 ml, 25,9 mmol) en tolueno (64,8 ml) se enfrió 0 °C, se añadió PCl_3 (3,64 ml, 38,9 mmol) y la solución se calentó a 100 °C y se agitó a 100 °C durante 30 min. Después, se enfrió a ta, se diluyó con Et_2O , se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación usando cromatografía de fase normal proporcionó *N*-[1-(6-cloropirimidin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (2,77 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. (IEN) *m/z*: 284,4 (M+H)⁺.

10 116D. Preparación de *N*-[1-(6-{5-fluoro-2-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido] fenil}pirimidin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo



15 Se preparó *N*-[1-(6-{5-fluoro-2-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]fenil}pirimidin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (172 mg, 37 % en 2 etapas) de una manera similar como se describe en el Ejemplo 28B, reemplazando *N*-[(1*S*)-1-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo con *N*-[1-(6-cloropirimidin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

20 116E1 y 116E2. Preparación de *N*-[(10*R*,11*E*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo



25 Una solución de *N*-[1-(6-{5-fluoro-2-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido] fenil}pirimidin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (172 mg, 0,390 mmol), *p*TsOH (82 mg, 0,430 mmol) en EtOAc (100 ml) se calentó a 75 °C mientras que se burbujeaba Ar a través de la solución. Después de 15 min, se añadió catalizador Grubbs de segunda generación (133 mg, 0,156 mmol) y la solución se agitó a 75 °C en Ar durante 36 h. La reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 ac. sat. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación con cromatografía de fase normal, seguido de cromatografía de fase inversa proporcionó como el isómero más rápido en eluir 116E1 de *N*-[(10*R*,11*E*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (8 mg, 5 %) (ESI) *m/z*: 413,5 (M+H)⁺; y como el isómero más lento en eluir 116E2 *N*-[(10*R*,11*E*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (6 mg, 4 %); (IEN) *m/z*: 413,5 (M+H)⁺.

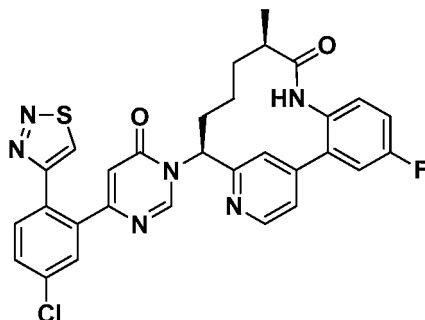
116F. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16,18-triazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

40 Se preparó (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16,18-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0035 g, 39 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 78B, reemplazando (10*R*,14*S*)-14-amino-4,10-dimetil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, con (10*R*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16,18-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, preparada en 2 etapas a partir del Ejemplo 116E1. EM (IEN) *m/z*: 639,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD_3OD) δ 9,21 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,85 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,68

(dd, $J=9,1, 2,8$ Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 6,47 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 6,05 (dd, $J=12,2, 5,1$ Hz, 1H), 2,77 (s a, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 2H), 0,99 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,71 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A). TR = 9,11 min, pureza del 99 %; Factor X_{1a} K_i = 1,0 nM, Calicreína plasmática K_i = 96 nM.

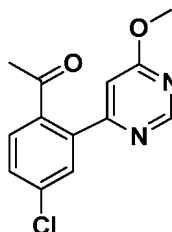
5 Ejemplo 117

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



10

117A. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]etan-1-ona



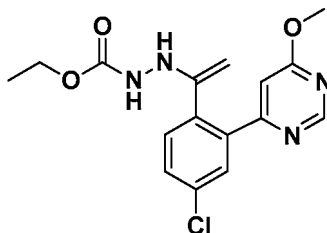
15

Una solución de 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina (0,173 g, 0,578 mmol), CsF (0,351 g, 2,310 mmol) en DCE (3 ml) se purgó con Ar. Se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,033 g, 0,029 mmol) y 1-(trimetilsilil)etanol (0,165 ml, 1,155 mmol). La solución se burbujeó con Ar, después el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 75 °C durante 2 días. Después de este tiempo, la solución se enfrió a ta y se añadió 1 ml de hexano. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE®, se aclaró con 10 ml de EtOAc, se filtró y se concentró. La purificación usando cromatografía de fase normal proporcionó 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]etan-1-ona (0,057 g, rendimiento del 38 %). EM (IEN) m/z : 263,08 (M+H)⁺.

20

117B. Preparación de N'-{1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]etenil}etoxicarbohidrazida

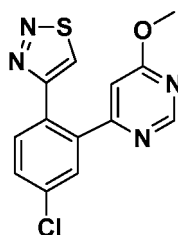
25



A una solución de 1-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)etanol (0,057 g, 0,217 mmol), hidrazinacarboxilato de etilo (0,022 g, 0,217 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadieron 2 gotas de HCl conc. y después, la solución se calentó a 75 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para producir N'-{1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]etenil}etoxicarbohidrazida en forma de un sólido. EM (IEN) m/z : 349,4 (M+H)⁺.

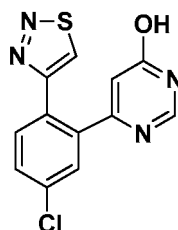
30

117C. Preparación de 4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-metoxipirimidina



A N'-{1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]etenil}etoxicarbohidrazida (0,076 g, 0,217 mmol) en un vial se le añadió SCl_2 (0,32 ml, 4,34 mmol) y la solución se agitó a ta durante 30 min, después, se calentó a 60 °C durante 1 h. Después, la solución se enfrió ta. A la mezcla de reacción se le añadió MeOH, después la solución se concentró. La purificación usando cromatografía de fase inversa proporcionó 4-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1,2,3-tiadiazol (0,017 g, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 305,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J=8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).

117D. Preparación de 6-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]pirimidin-4-ol



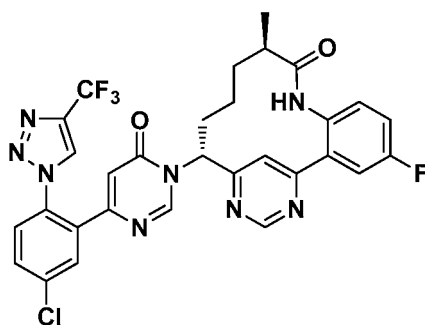
Se añadió 4-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1,2,3-tiadiazol (0,059 g, 0,194 mmol) en AcOH (2 ml) a HBr al 48 % en agua (1,1 ml, 9,68 mmol). La solución se calentó a 85 °C durante 1 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 6-(5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,053 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 291,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,84 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J=0,7$ Hz, 1H).

117E. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se preparó (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0022 g, 47 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129 usando 6-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]pirimidin-4-ol y (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 28. EM (IEN) m/z : 587,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,69 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,63 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 3H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,35 - 7,20 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,89 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 2,60 (s a, 1H), 2,20 (s a, 1H), 2,01 - 1,78 (m, 2H), 1,36 (s a, 2H), 0,83 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,39 (s a, 1H). HPLC analítica (Método B) TR = 1,74 min, pureza del 100 %; Factor X_{1a} K_i = 2,7 nM, Caliceína plasmática K_i = 330 nM.

Ejemplo 118

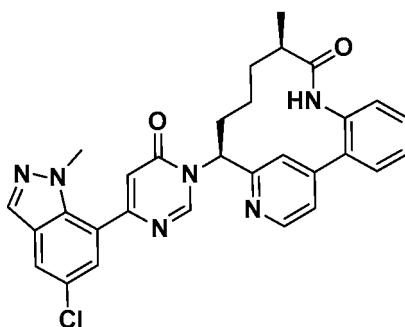
Preparación de (10*R*,14*R*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16,18-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



Se preparó (10*R*,14*R*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16,18-triazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0049 g, 34 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 116F, usando (10*R*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16,18-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, preparada en 2 etapas a partir del Ejemplo 116E2. EM (IEN) *m/z*: 639,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,20 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,86 (d, *J*=0,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,94 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 6,50 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 5,99 (dd, *J*=12,4, 4,4 Hz, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,57 - 1,46 (m, 1H), 1,30 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,05 - 0,91 (m, 1H). HPLC analítica (Método A). TR = 9,92 min, pureza del 100 %; Factor X_{1a} K_i = 30 nM, Caliceína plasmática K_i = 2.000 nM.

Ejemplo 119

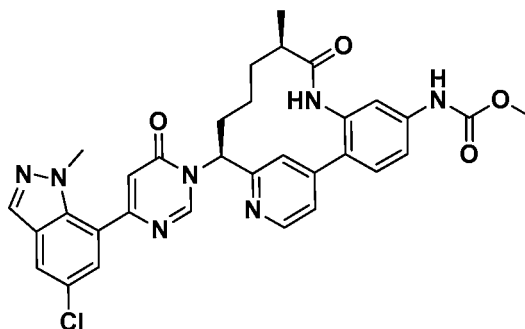
15 Preparación de (10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



20 A un vial (4 ml) que contenía una suspensión de 6-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (0,014 g, 0,054 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 22, en ACN (1 ml), se le añadieron HATU (0,027 g, 0,071 mmol) y DBU (0,012 ml, 0,081 mmol). En un matraz independiente, se disolvió *bis*-clorhidrato de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,020 g, 0,054 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 29, en MeOH (2 ml), se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃ (StratoSpheres SPE; 500 mg, 0,90 mmol de carga) y el filtrado se concentró. Después de 30 min, se añadió la amina de base libre en DMF (1,0 ml) a ta. Después de 3 h, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: B al 25-70 % durante 35 min, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min) para dar (10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (10 mg, 29,9 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 578,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 4H), 7,24 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,98 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,65 (s a, 1H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 1,98 (s a, 2H), 1,42 (s a, 2H), 0,86 (d, *J*=6,7 Hz, 3H). HPLC analítica (método C): 1,59 min, pureza = 99 %; Factor X_{1a} K_i = 100 nM, Caliceína plasmática K_i = 4.900 nM.

Ejemplo 120

40 Preparación de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato

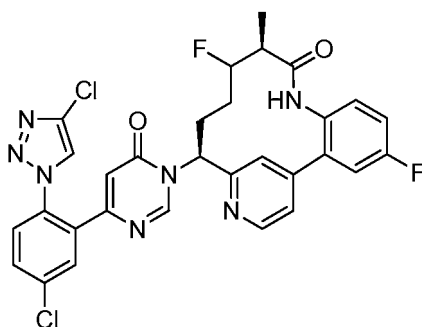


A un vial (4 ml) que contenía una suspensión de 6-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (0,013 g,

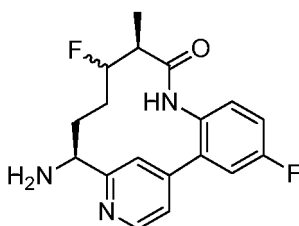
0,050 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 22, en ACN (1 ml), se le añadieron HATU (0,025 g, 0,065 mmol) y DBU (0,011 ml, 0,075 mmol). En un matraz independiente, se disolvió *bis*-trifluoroacetato de *N*-[(10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato (0,000 g, 0,050 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 45J, en MeOH (2 ml), se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃ (StratoSpheres SPE; 500 mg, 0,90 mmol de carga) y el filtrado se concentró. Después de 30 min, se añadió la amina de base libre en DMF (1,0 ml) a ta. Después de 3 h, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Gradiente: B al 25-70 % durante 35 min, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min) para dar *N*-[(10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato (14,1 mg, 38,6 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 612 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,61 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,98 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,49 - 1,39 (m, 2H), 0,86 (d, *J*=6,7 Hz, 3H). HPLC analítica (método C): TR = 1,52 min, pureza = 100 %; Factor Xla Ki = 14 nM, Caliceína plasmática Ki = 180 nM.

Ejemplo 121

20 Preparación de trifluoroacetato de (10*S*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4,11-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



25 121A. Preparación de trifluoroacetato de (10*S*,14*S*)-14-amino-4,11-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



30 Se disolvió Fe₂(C₂O₄)₃·6H₂O (882 mg, 1,823 mmol) en agua (40 ml) y la solución se purgó con Ar (3 x). Se añadió SELECTFLUOR® (646 mg, 1,823 mmol), seguido de la adición de la solución de *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *tert*-butilo en ACN (30 ml). A la solución resultante se le añadió en porciones NaBH₄ (184 mg, 4,86 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄OH ac. al 28 %-30 % (15 ml), después se extrajo con 200 ml de DCM y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa, seguido de tratamiento con TFA en DCM y se concentró para dar trifluoroacetato de (10*S*,14*S*)-14-amino-4,11-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (87 mg, rendimiento del 25 %). EM (IEN) *m/z*: 332,3 (M+H)⁺.

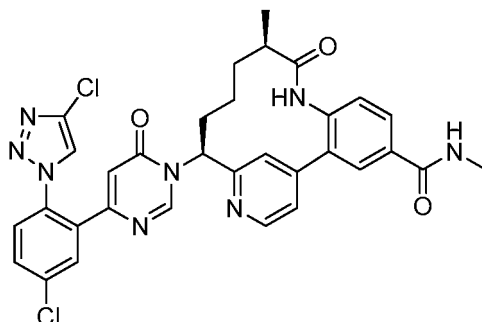
35 121B. Preparación de trifluoroacetato de (10*S*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4,11-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

40 Se preparó trifluoroacetato de (10*S*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4,11-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (11,5 mg, rendimiento del 37 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en los Ejemplos 45K y 45L, reemplazando (9*S*,13*S*)-13-amino-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12,3,1,0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona con (10*S*,14*S*)-14-amino-4,11-difluoro-10-metil-8,16-

5 diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona. EM (IEN) m/z : 622,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,74 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,93 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,31 - 6,21 (m, 1H), 5,42 - 5,22 (m, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 2,37 - 2,20 (m, 2H), 1,85 - 1,68 (m, 1H), 0,98 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,69 - 0,43 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 11,53 min, pureza = > 99 %.

Ejemplo 122

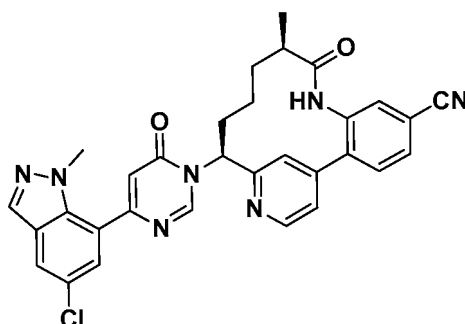
10 Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-*N*,10-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxamida



15 A una solución de trifluoroacetato del ácido (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico (10 mg, 0,013 mmol) en DMF (0,5 ml), se le añadieron MeNH₂HCl (5,4 mg, 0,08 mmol), DIEA (0,016 ml, 0,094 mmol), HOBT (4,1 mg, 0,027 mmol) y EDC (5,2 mg, 0,027 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa para dar trifluoroacetato de
20 (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-*N*,10-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. (6,72 mg, rendimiento del 65 %). EM (IEN) m/z : 643,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,74 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,07 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J=8,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,57 (dd, $J=5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,05 (dd, $J=12,5, 4,6$ Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,34 - 2,20 (m, 1H), 2,14 - 1,94 (m, 2H), 1,62 - 1,45 (m, 2H),
25 0,99 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,67 (s, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,41 min, pureza = > 98 %; Factor X_{1a} K_i = 0,42 nM, Caliceína plasmática K_i = 50 nM.

Ejemplo 123

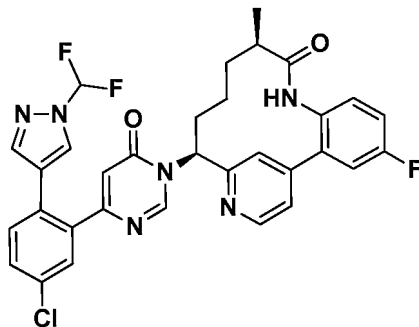
30 Preparación de (10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo



35 A un vial (4 ml) que contenía una suspensión de 6-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (0,0069 g, 0,027 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 22, en ACN (1 ml), se le añadieron HATU (0,013 g, 0,035 mmol) y DBU (0,006 ml, 0,040 mmol). En un matraz independiente, se disolvió *bis*-clorhidrato de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo
40 (0,0105 g, 0,027 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 30, en MeOH (2 ml), se pasó a través de un cartucho de NaHCO₃ (Stratospheres SPE; 500 mg, 0,90 mmol de carga) y el filtrado se concentró. Después de 30 min, se añadió la amina de base libre en DMF (1,0 ml) a ta. Después de 3 h, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM;

Gradiente: B al 25-70 % durante 35 min, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min) para dar (10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-1-metil-1*H*-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo (7,1 mg, 39,2 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 564,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,15 - 9,07 (m, 1H), 8,70 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 3H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,96 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,65 (s a, 1H), 2,29 (s a, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 2H), 1,42 (d, *J*=10,1 Hz, 2H), 0,85 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,47 (s a, 1H). HPLC analítica (método C): TR = 1,70 min, pureza = 100 %; Factor Xla Ki = 570 nM, Calicreína plasmática Ki = 6.000 nM. Ejemplo 124

- 10 Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



- 15 124A. Preparación de 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina

A una suspensión de color amarillo de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1,0 g, 4,24 mmol) y *p*TsOH·H₂O (0,969 g, 5,09 mmol) en ACN (212 ml), se le añadió CuBr₂ (0,095 g, 0,42 mmol). La suspensión de color amarillo se volvió a una suspensión de color verde. A continuación, se añadió gota a gota nitrito de *t*-butilo (0,673 ml, 5,09 mmol) para dar una solución de color verde, transparente. Después, se añadió bromuro de tetrabutilamonio (2,74 g, 8,49 mmol) y la reacción se volvió una solución de color pardo oscuro/negro. Después de 2 h, se añadió agua (200 ml) para dar una suspensión de color amarillo verdusco. La reacción se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina (0,495 g, rendimiento del 38,9 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 299,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,04 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H).

- 30 124B. Preparación de 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina

A un tubo de microondas se le añadieron 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina (0,08 g, 0,27 mmol), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (0,072 g, 0,29 mmol), K₃PO₄ 3 M (0,27 ml, 0,80 mmol) y THF (2,67 ml). Se burbujeó Ar a través de la reacción durante varios min y se añadió (DtBPF)PdCl₂ (8,70 mg, 0,013 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 15 h, después la reacción se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,05 g, rendimiento del 55,6 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 337,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,81 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,17 (t, *J*=54,0 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

- 40 124C. Preparación de 6-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil) pirimidin-4-ol

Se calentó una solución transparente de 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,05 g, 0,15 mmol) en HOAc (0,74 ml) y HBr al 48 % en agua (0,84 ml, 7,42 mmol) a 65 °C durante 3 h, después la reacción se enfrió a ta y se concentró. La goma de color amarillo disuelto en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. se añadió Et₂O (3 ml) y la mezcla se sonicó para dar una suspensión. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con Et₂O (2 ml), se secó al aire con succión para proporcionar 6-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,03 g, rendimiento del 62,6 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 323,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 - 7,27 (m, 5H), 6,40 (d, *J*=1,1 Hz, 1H).

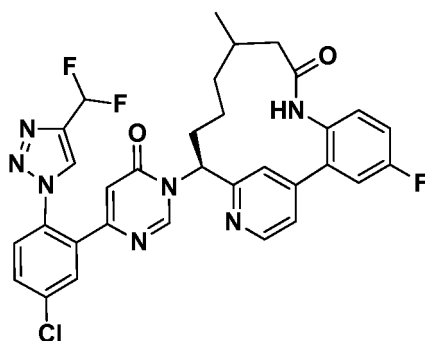
- 55 124D. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,017 g, rendimiento del 55,4 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 150, usando 6-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol. EM (IEN) *m/z*: 619,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,04 (s, 1H), 8,69 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 - 7,19 (m, 9H), 6,41 (s, 1H), 6,02 (dd, *J*=12,5, 4,6 Hz, 1H), 2,72 - 2,60 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 2,13 - 1,90 (m, 2H), 1,59 - 1,37 (m, 2H), 0,97 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,85 - 0,65 (m, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,63 (s), -96,05 (s), -116,22 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 9,68 min, pureza del 99,5 %; Factor X_{1a} Ki = 0,11 nM, Caliceína plasmática Ki = 780 nM.

Ejemplo 125

Preparación de trifluoroacetato de (15*S*)-15-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo [14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona (Diastereómero A)



125A. Preparación de (15*S*)-15-amino-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}] icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona (Diastereómero A)

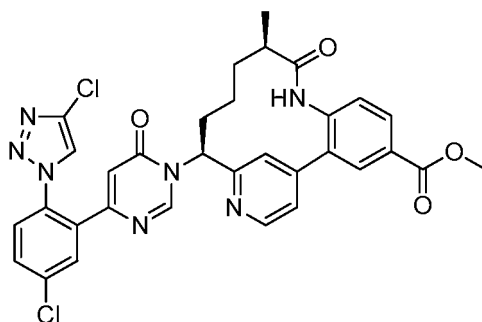
Se preparó (15*S*)-15-amino-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona (Diastereómero A) de una manera similar como el procedimiento descrito en los Ejemplos 133D y 133E, reemplazando *N*-[(12*f*,15*S*)-4-fluoro-11-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,12,16,18-heptaen-15-il]carbamato de *tert*-butilo (Diastereómero B) con *N*-[(12*E*,15*S*)-4-fluoro-11-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,12,16,18-heptaen-15-il]carbamato de *tert*-butilo (Diastereómero A), ambos preparados como se describe en el 180B. EM (IEN) *m/z*: 328,2 (M+H)⁺.

125B. Preparación de trifluoroacetato de (15*S*)-15-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo [14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona (Diastereómero A)

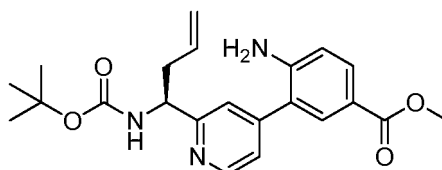
Se preparó trifluoroacetato de (15*S*)-15-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona (Diastereómero A) (0,021 g, rendimiento del 60,4 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 150, usando 6-(5-cloro-2-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,015 g, 0,046 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 16 y (15*S*)-15-amino-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona (Diastereómero A) (0,015 g, 0,046 mmol). EM (IEN) *m/z*: 634,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,73 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 8,52 (t, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,37 (dd, *J*=5,0, 1,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,00 (t, *J*=54,0 Hz, 1H), 6,32 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 5,93 (dd, *J*=12,7, 3,2 Hz, 1H), 2,42 - 2,29 (m, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,62 - 1,50 (m, 1H), 1,27 - 1,11 (m, 2H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,7 (s), -114,39 (s), -116,32 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 9,77 min, pureza del 98,9 %; Factor X_{1a} Ki = 90 nM, Caliceína plasmática Ki = 4.400 nM.

Ejemplo 126

Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato



126A. Preparación de 4-amino-3-{2-[(1S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il]piridin-4-il}benzoato de metilo



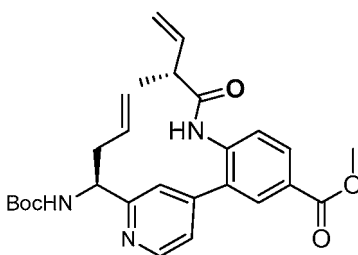
5

En un matraz de 100 ml, se añadieron 4-amino-3-bromobenzoato de metilo (1,0 g, 4,35 mmol), ácido (dihidroxiboranil)borónico (1,169 g, 13,04 mmol), precatalizador XPhos de 2ª generación (0,034 g, 0,043 mmol), XPHOS (0,04 g, 0,087 mmol). El vial se tapó con un septum purgado con Ar (3 x). A la solución se le añadió EtOH desgasificado (43,5 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 min. Después de este tiempo, se añadió KOAc (1,28 g, 13,0 mmol) y la solución se calentó a 75 °C durante 2 h. Se añadió K₂CO₃ ac. desgasificado (7,24 ml, 13,04 mmol) seguido de (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1,23 g, 4,35 mmol) como una solución en EtOH (2 ml). La solución se calentó a 75 °C durante 2 h, después a *ta* durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-amino-3-{2-[(1S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il]piridin-4-il}benzoato de metilo (717 mg, rendimiento del 41 %) en forma de una espuma de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 398,5 (M+H)⁺.

15

126B. Preparación de 3-{2-[(1S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il]piridin-4-il}-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]benzoato de metilo

20



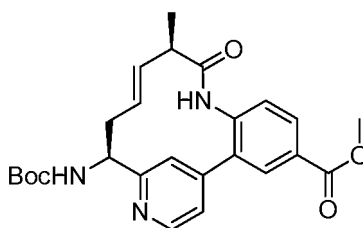
25

30

4-Amino-3-{2-[(1S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il]piridin-4-il}benzoato de metilo (0,717 g, 1,80 mmol), ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0,235 g, 2,35 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 2, en EtOAc (18 ml) se añadió a piridina (0,44 ml, 5,41 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C en Ar, y se añadió gota a gota anhídrido del ácido propano fosfónico (2,15 ml, 3,61 mmol). Después, la reacción se calentó gradualmente hasta *ta* y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar 3-{2-[(1S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il]piridin-4-il}-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]benzoato de metilo (740 mg, rendimiento del 86 %) en forma de una espuma de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 480,2 (M+H)⁺.

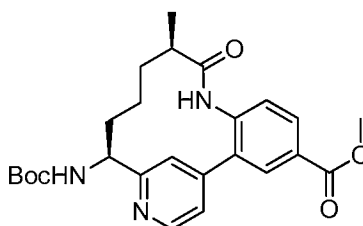
35

126C. Preparación de (10*R*,11*E*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaeno-4-carboxilato de metilo



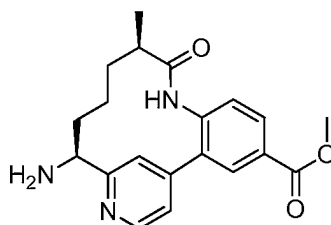
5 A una solución de 3-{2-[(1S)-1-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]but-3-en-1-il}piridin-4-il-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]benzoato (0,717 g, 1,495 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió *p*TsOH·H₂O (0,313 g, 1,645 mmol). La mezcla de reacción se purgó con Ar durante 30 min, después se calentó a 40 °C y se agitó a 40 °C durante 40 min como la solución se burbujeó con una corriente de Ar. En un matraz independiente, se añadió un catalizador Grubbs de segunda generación (0,38 g, 0,449 mmol) a 3 ml de DCM desgasificado. La solución de color burdeos oscuro se añadió gota a gota a la reacción. La solución resultante de color parduzco transparente se agitó a 40 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta, se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar (10*R*,11*E*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaeno-4-carboxilato de metilo (270 mg, rendimiento del 40 %) en forma de una espuma de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 452,5 (M+H)⁺.

15 126D. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo



20 Se purgó (10*R*,11*E*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaeno-4-carboxilato de metilo (270 mg, 0,60 mmol) en EtOAc (12 ml) con Ar y se añadió PtO₂ (13,7 mg, 0,06 mmol). La solución se purgó con H₂ varias veces y la reacción se agitó en H₂ durante una noche. Después, la solución se filtró a través de CELITE®, se aclaró con DCM. El filtrado se concentró para dar un sólido en bruto. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó (10*R*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,9,2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo (231 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color parduzco claro. EM (IEN) *m/z*: 454,6 (M+H)⁺.

30 126E. Preparación de trifluoroacetato de metil (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato



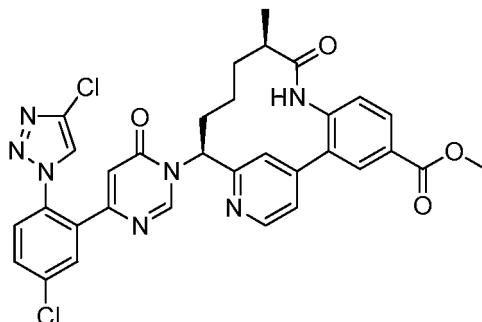
35 A una solución de (10*R*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo (231 mg, 0,51 mmol) en DCM (8 ml), se le añadió TFA (1,2 ml, 15,4 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró para dar trifluoroacetato de metil (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato (294 mg, rendimiento del 100 %). EM (IEN) *m/z*: 354,2 (M+H)⁺.

40 126F. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo

Se disolvió trifluoroacetato de metil (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato (58 mg) en MeOH, se pasó a través de PL-HCO₃ MP SPE 500 mg por

tubo de 6 ml, se aclaró con MeOH y el filtrado se concentró para dar (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo (46 mg, rendimiento del 95 %) en forma de una base libre. EM (IEN) *m/z*: 354,2 (M+H)⁺.

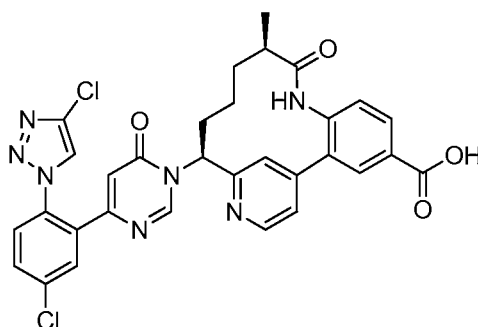
- 5 126G. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato



- 10 En un vial de 2 dram, 9 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol (29,6 mg, 0,096 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 9, en ACN (0,8 ml) se añadió a HATU (47,6 mg, 0,125 mmol), seguido de DBU (22 μ l, 0,144 mmol). La solución se volvió de un color amarillo pardo, transparente tras la adición de DBU y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se disolvió (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato de metilo (34 mg, 0,096 mmol) en DMF (0,8 ml) y se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa para dar trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato (59,5 mg, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color beis. EM (IEN) *m/z*: 644,08 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J*=8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,32 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,93 (dd, *J*=12,5, 5,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,77 - 2,65 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,58 - 1,41 (m, 2H), 0,93 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,60 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 9,35 min, pureza = > 99 %; Factor Xla Ki = 3,6 nM, Calicreína plasmática Ki = 120 nM.

25 Ejemplo 127

- 30 Preparación de trifluoroacetato del ácido (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico



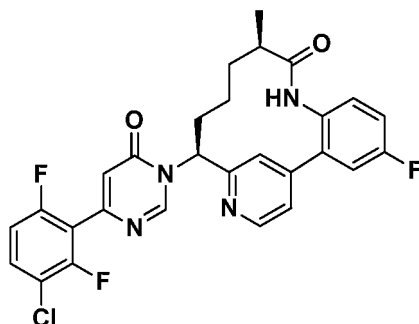
- 35 A una solución de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxilato (52 mg, 0,069 mmol) en MeOH (2 ml), se le añadió NaOH 1 N (1 ml, 1,0 mmol). La solución se agitó a ta durante 16 h. La solución se acidificó con HCl 1 N y la solución resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar trifluoroacetato del ácido (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carboxílico (27,5 mg, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 630,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J*=8,1,2,0 Hz, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,32 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,93 (dd, *J*=12,5, 5,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,77 - 2,65 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,98 - 1,85

(m, 1H), 1,58 - 1,41 (m, 2H), 0,93 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,60 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 7,85 min, pureza = > 99 %; Factor X_{1a} K_i = 0,1 nM, Calicreína plasmática K_i = 40 nM.

Ejemplo 128

5

Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5, 15,17-hexaen-9-ona



10

A un vial de 1 dram que contenía una suspensión de color blanco de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil) pirimidin-4-ol, bromhidrato (0,021 g, 0,064 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 4, en ACN (0,53 ml), se le añadieron HATU (0,032 g, 0,083 mmol) y DBU (0,024 ml, 0,160 mmol). La solución resultante de color amarillo, transparente se agitó a ta. Después de 5 min, se añadió una solución de (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,020 g, 0,064 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 28, en DMF (0,53 ml) y la solución resultante de color amarillo brillante se agitó a ta. Después de 22 h, la reacción se diluyó con MeOH (0,5 ml). La purificación por cromatografía de fase inversa dio, después de la concentración y liofilización, trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,023 g, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 539,1 (M+H)⁺ y 541,0 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,70 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,63 (ddd, $J=9,1, 8,3, 5,5$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J=5,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=8,9, 2,9$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J=9,1, 5,8$ Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,15 (td, $J=9,1, 1,9$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J=0,5$ Hz, 1H), 6,06 (dd, $J=12,7, 4,7$ Hz, 1H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,31 (tt, $J=12,6, 4,0$ Hz, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,58 - 1,41 (m, 2H), 0,97 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,81 - 0,64 (m, 1H). RMN ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -77,59 (s), -114,77 (d, $J=4,3$ Hz), -115,49 (d, $J=4,3$ Hz), -116,26 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 8,99 min, pureza = 99,9 %; Factor X_{1a} K_i = 48 nM, Calicreína plasmática K_i = 570 nM.

15

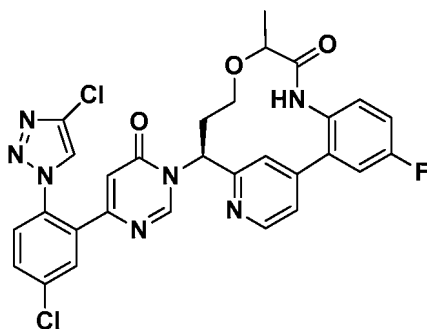
20

25

Ejemplo 129

30

Preparación de trifluoroacetato de (14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (Diastereómero A)



35

129A. Preparación de 2-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino]-3-(4-cloropiridin-2-il)propoxi]propanoato de *tert*-butilo

40

A una solución de color amarillo pálido, transparente de *N*-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)-3-hidroxipropil]carbamato de *tert*-butilo (1,20 g, 4,18 mmol) en DCM (13,9 ml) se le añadieron hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,355 g, 1,046 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido 2-bromopropiónico (2,187 g, 10,46 mmol). A continuación, se añadió NaOH al 50 % (6,70 ml, 84 mmol) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente y la mezcla se volvió de un color amarillo brillante. Después de 1,5 h, se añadió éster *tert*-butílico del ácido 2-bromopropiónico adicional (2,187 g, 10,46 mmol). Después de un adicional de 2,5 h, la reacción se detuvo y se repartió entre agua y DCM y las capas se

separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un líquido de color amarillo, transparente. La purificación por cromatografía de fase normal dio 2-[(3S)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-3-(4-cloropiridin-2-il)propoxi]propanoato de *tert*-butilo (1,24 g, rendimiento del 71 %) en forma de un aceite incoloro transparente. EM (IEN) *m/z*: 415,2 (M+H)⁺.

5 129B. Preparación de 2-[(3S)-3-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]propoxi]propanoato de *tert*-butilo

10 Un matraz de una sola boca de pared gruesa y rosca que contenía 2-[(3S)-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-3-(4-cloropiridin-2-il)propoxi]propanoato de *tert*-butilo (1,20 g, 2,89 mmol), ácido (2-amino-5-fluorofenil)borónico (1,34 g, 8,68 mmol), K₃PO₄ ac. 3 M (2,89 ml, 8,68 mmol) en dioxano (14,5 ml) se purgó y se rellenó con Ar (3 x). Se añadió (DtBPF)PdCl₂ (0,094 g, 0,145 mmol), el matraz se purgó y se rellenó con Ar (3 x) y después se cerró herméticamente con un tapón de rosca de teflon. El matraz se calentó a 65 °C. Después de 3 h, la reacción se detuvo y se enfrió a ta. La reacción se repartió entre EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar una espuma de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio 2-[(3S)-3-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]propoxi]propanoato de *tert*-butilo (0,771 g, rendimiento del 54 %) en forma de una espuma de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 490,3 (M+H)⁺.

20 129C. Preparación de 2-[(3S)-3-amino-3-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]propoxi]propanoato de *tert*-butilo, *tris*-trifluoroacetato

25 A una solución incolora transparente de 2-[(3S)-3-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]propoxi]propanoato de *tert*-butilo (0,696 g, 1,42 mmol) en DCM (11,9 ml), se le añadió gota a gota TFA (2,1 ml). La solución resultante de color amarillo brillante se agitó a ta. La reacción se detuvo después de 1,5 h y la reacción se concentró para dar un residuo de color amarillo. El residuo se diluyó con DCM y se concentró. Esto se repitió (2 x) para dar 2-[(3S)-3-amino-3-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]propoxi]propanoato de *tert*-butilo, *tris*-trifluoroacetato (1,04 g, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo-naranja. EM (IEN) *m/z*: 390,2 (M+H)⁺.

30 129D. Preparación de 2-[(3S)-3-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-[[*benciloxi*]carbonil]amino]propoxi]propanoato de *tert*-butilo

35 A un matraz que contenía *tris*-fluoroacetato de *tert*-butilo 2-[(3S)-3-amino-3-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]propoxi]propanoato (1,04 g, 1,422 mmol) y *N*-(*benciloxi*carbonil)oxi)succinimida (0,354 g, 1,422 mmol) se le añadió DMF (14,2 ml) para dar una solución de color naranja, transparente. A continuación, se añadió base de Hunig (1,24 ml, 7,11 mmol) y la solución resultante de color amarillo transparente se agitó a ta. Después de 2 h, se añadieron *N*-(*benciloxi*carbonil)oxi)succinimida (0,176 g, 0,711 mmol) y base de Hunig (1,24 ml, 7,11 mmol) adicionales. Después de un adicional de 1 h, la reacción se detuvo. La reacción se vertió en una mezcla de agua/NaHCO₃ sat. (42 ml/22 ml) para dar una suspensión. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color pardo os, transparente que pesaba 0,868 g. La purificación por cromatografía de fase normal dio 2-[(3S)-3-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-[[*benciloxi*]carbonil]aminopropoxi]propanoato de *tert*-butilo (0,232 g, rendimiento del 31 %) en forma de un residuo incoloro, transparente. EM (IEN) *m/z*: 524,3 (M+H)⁺.

45 129E. Preparación de *bis*-clorhidrato del ácido 2-[(3S)-3-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-[[*benciloxi*]carbonil]amino]propoxi]propanoico

50 Una solución incolora, transparente de 2-[(3S)-3-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-[[*benciloxi*]carbonil]aminopropoxi]propanoato de *tert*-butilo (0,220 g, 0,420 mmol) en HCl 4 M en dioxano (15,8 ml, 63,0 mmol) se agitó a ta. Después de 3,5 h, la reacción se detuvo y se concentró para dar un residuo de color amarillo. El residuo se disolvió en dioxano y se concentró. Esto se repitió de nuevo para dar ácido 2-[(3S)-3-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-[[*benciloxi*]carbonil]amino]propoxi]propanoico, *bis*-clorhidrato (0,227 g, rendimiento del 100 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 468,1 (M+H)⁺.

55 129F. Preparación de trifluoroacetato de *bencil* *N*-[(14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato

60 A una solución incolora, transparente de BOP (0,464 g, 1,05 mmol) y DMAP (0,103 g, 0,840 mmol) en DCM (416 ml) y DMF (4,16 ml) a ta se le añadieron gota a gota una solución de color amarillo pálido de *bis*-clorhidrato del ácido 2-[(3S)-3-[4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-[[*benciloxi*]carbonil]amino]propoxi]propanoico (0,227 g, 0,420 mmol) y DIEA (0,734 ml, 4,20 mmol) en DMF (21 ml) a través de una bomba de jeringa durante 4 h. Después de 23 h, la reacción se concentró para retirar el DCM para dar una solución de color amarillo-pardo. La solución se repartió entre agua, NaHCO₃ sat. y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color pardo que pesaba 0,286 g. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoruro de

bencil *N*-[(14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato (0,094 g, rendimiento del 39,7 %) en forma de un residuo de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 450,1 (M+H)⁺.

5 129G. Preparación de (14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato (Diastereómero A), y

129H. Preparación de *bis*-trifluoroacetato de (14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (Diastereómero B)

10 Un solución de color amarillo, transparente de trifluoroacetato de bencil *N*-[(14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-14-il]carbamato (0,094 g, 0,167 mmol) en EtOH (6,67 ml) se desgasificó con Ar durante 10 min. Después, se añadió Pd al 10 %/C (0,018 g, 0,017 mmol) para dar una suspensión de color negro. Se burbujeó H₂ a través de la mezcla de reacción durante varios min, después la
15 reacción se agitó vigorosamente en una atmósfera de H₂. Después de 2,5 h, se añadió CELITE® y la reacción se filtró. La torta de filtro se aclaró con EtOH. El filtrado de color amarillo, transparente se concentró para dar un residuo de color amarillo transparente. La purificación por cromatografía de fase inversa dio (14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato (Diastereómero A) (0,0287 g, rendimiento del 32 %) en forma de un residuo incoloro transparente y (14*S*)-14-amino-
20 4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato (Diastereómero B) (0,0341 g, rendimiento del 38 %) en forma de un residuo de color amarillo pálido, transparente. Para el Diastereómero A: EM (IEN) *m/z*: 316,1 (M+H)⁺. Para el Diastereómero B: EM (IEN) *m/z*: 316,1 (M+H)⁺.

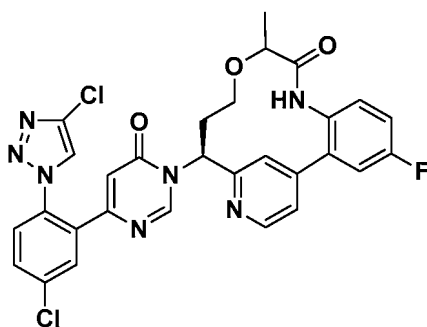
25 129I. Preparación de trifluoroacetato de (14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (Diastereómero A)

30 Se disolvió (14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato (Diastereómero A) (0,0287 g) en MeOH (1 ml) para dar una solución de color rosa transparente. La solución se añadió a un cartucho de resina MP PL-HCO₃ SPE aclarado previamente con AGILENT® StratoSpheres. La filtración por gravedad, eluyendo con MeOH, dio un filtrado incoloro transparente que se concentró para dar (14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-
35 1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (Diastereómero A) (0,0163 g, 0,052 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. A un vial de 1 dram que contenía una suspensión de color blanco de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,016 g, 0,052 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 9, en ACN (0,43 ml), se le añadieron HATU (0,026 g, 0,067 mmol) y DBU (0,012 ml, 0,078 mmol). La solución resultante de color naranja pardo, transparente se agitó a ta. Después de 10 min, se añadió una solución de (14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-
40 11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (Diastereómero A) (0,0163 g, 0,052 mmol) en DMF (0,43 ml) y la reacción se agitó a ta. Después de 16 h, la reacción se detuvo. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoroacetato de (14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (Diastereómero A) (0,0144 g, rendimiento del 37,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 606,1 (M+H)⁺ y 608,0 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,64 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*=8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J*=5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J*=8,8, 5,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,37 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 6,21 (dd, *J*=12,1, 5,2 Hz, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 2H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,42 - 2,34 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 1,45 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -77,50 (s), -115,23 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 8,92 min, pureza = 99,8 %; Factor X₁ Ki = 0,7 nM, Calicreína plasmática Ki = 500 nM.

50 Ejemplo 130

Preparación de trifluoroacetato de (14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (Diastereómero B)

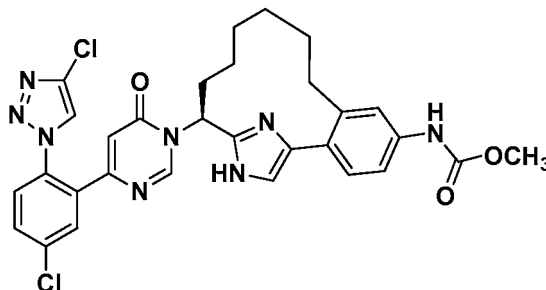
55



- Se preparó trifluoroacetato de (14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (Diastereómero B) (0,0186 g, rendimiento del 46 %) de una manera similar como el procedimiento descrito para la preparación de trifluoroacetato de (14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (Diastereómero A) reemplazando (14S)-14-amino-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato (Diastereómero A) con *bis*-trifluoroacetato de (14S)-14-amino-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (Diastereómero B) (0,0341 g). EM (IEN) *m/z*: 606,0 (M+H)⁺ y 607,9 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (d, *J*=0,5 Hz, 1H), 8,65 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,72 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,23 (td, *J*=8,5, 3,0 Hz, 1H), 6,36 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J*=11,6, 3,3 Hz, 1H), 4,04 (c, *J*=6,9 Hz, 1H), 3,75 (ddd, *J*=9,7, 7,4, 2,5 Hz, 1H), 3,60 (ddd, *J*=9,7, 7,4, 2,5 Hz, 1H), 2,55 - 2,47 (m, 1H), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 1,26 (d, *J*=6,6 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -77,60 (s), -116,96 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 9,73 min, pureza = 99,6 %; Factor X₁ Ki = 4,3 nM, Caliceína plasmática Ki = 12 nM.

Ejemplo 131

- 20 Preparación de trifluoroacetato de metil *N*-[(14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16,18-diazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato



- 25 131A. Preparación de *N*-[(1S)-1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-(pent-4-en-1-il)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

Se colocó un matraz de paredes gruesas secado al fuego a éster metílico del ácido {3-bromo-4-[2-((*S*)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil]carbámico (7,60 g, 12,75 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 47B, ácido pent-4-en-1-ilborónico (4,36 g, 38,3 mmol), K₂CO₃ (15,86 g, 115 mmol), Ag₂O (10,34 g, 44,6 mmol) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,042 g, 1,275 mmol). El matraz se purgó con Ar durante varios min y después, se añadió THF desgasificado (63,8 ml). El matraz se cerró herméticamente con un tapón de rosca de teflon, equipado con una junta tórica de viton y después, la suspensión de color negro se calentó a 80 °C. Después de 13 h, la reacción se interrumpió y se enfrió a ta. La reacción se filtró a través de un lecho de CELITE®, eluyendo con DCM. El filtrado de color pardo transparente se concentró para dar una espuma de color pardo claro que pesaba 9,87 g. La purificación por cromatografía de fase normal dio una mezcla de *N*-[(1S)-1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-(pent-4-en-1-il)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo y éster metílico del ácido {3-bromo-4-[2-((*S*)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]fenil]carbámico (1,09 g, rendimiento del 15 %). EM (IEN) *m/z*: 585,3 (M+H)⁺.

- 40 131B. Preparación de *N*-[(14S)-14-amino-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-16,18-diazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo

Se convirtió *N*-[(1S)-1-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]-2-(pent-4-en-1-il)fenil]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo en *N*-[(14S)-14-amino-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-16,18-diazatriciclo[13.2..2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo en tres etapas siguiendo los

procedimientos descritos en los Ejemplos 47E, 47F y 47I. EM (IEN) m/z : 459,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,28 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,47 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 4,37 - 4,32 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70 - 3,60 (m, 2H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,53 - 2,44 (m, 1H), 1,98 - 1,83 (m, 2H), 1,54 - 1,36 (m, 2H), 1,35 - 1,06 (m, 5H), 1,02 - 0,89 (m, 2H), 0,82 - 0,69 (m, 1H), 0,01 (s, 9H).

5 131C. Preparación de trifluoroacetato de metil *N*-[(14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-16,18-diazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)pentaen-5-il]carbamato

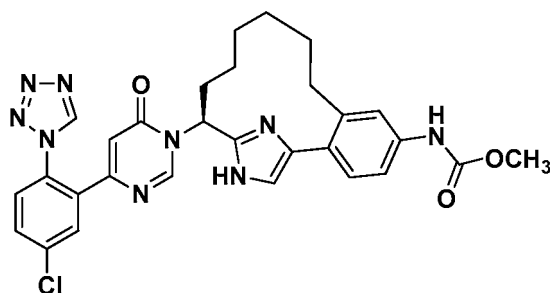
10 Se preparó trifluoroacetato de metil *N*-[(14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-16,18-diazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato (0,0279 g, rendimiento del 49 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129I, usando *N*-[(14S)-14-amino-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-16,18-diazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo. EM (IEN) m/z : 749,4 (M+H)⁺ y 751,3 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,86 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,95 (dd, $J=9,9, 4,1$ Hz, 1H), 5,62 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 - 3,61 (m, 2H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,60 - 1,38 (m, 5H), 1,32 - 1,22 (m, 1H), 0,98 - 0,88 (m, 3H), 0,01 (s, 9H).

20 131D. Preparación de trifluoroacetato de metil *N*-[(14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16,18-diazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato

25 Se preparó trifluoroacetato de metil *N*-[(14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16,18-diazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato (0,0164 g, rendimiento del 68 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 47K, usando *N*-[(14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-16,18-diazatriciclo [13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo. EM (IEN) m/z : 619,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, 60 °C, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,91 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J=8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 6,35 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 5,84 (dd, $J=10,3, 5,9$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 1,38 - 1,19 (m, 7H), 0,82 - 0,67 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 6,88 min, pureza = 100 %; Factor X_{1a} K_i = 5 nM, Calicreína plasmática K_i = 2.200 nM.

35 Ejemplo 132

Preparación de trifluoroacetato de metil *N*-[(14S)-14-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16,18-diazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato



40 132A. Preparación de trifluoroacetato de metil *N*-[(14S)-14-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-16,18-diazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato

45 Se preparó trifluoroacetato de metil *N*-[(14S)-14-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-16,18-diazatriciclo [13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato (0,0312 g, rendimiento del 57 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129I, usando *N*-[(14S)-14-amino-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-16,18-diazatriciclo[13,2.1,0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato, preparado como se describe en el Ejemplo 131B. EM (IEN) m/z : 716,4 (M+H)⁺ y 718,4 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,45 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=8,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 3H), 6,61 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 5,98 - 5,94 (m, 1H), 5,61 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,71 - 1,58 (m, 1H), 1,57 - 1,35 (m, 4H), 1,33 - 1,22 (m, 1H), 1,08 - 0,85 (m, 4H), 0,00 (s, 9H).

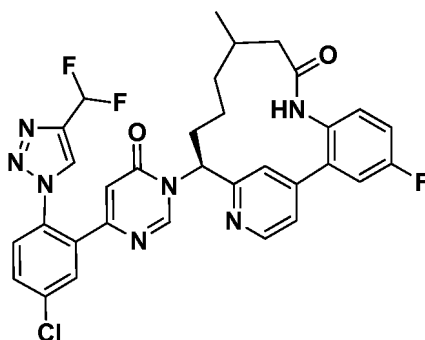
132B. Preparación de trifluoroacetato de metil *N*-[(14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16,18-diazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato

5 Se preparó trifluoroacetato de metil *N*-[(14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16,18-diazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato (0,0082 g, rendimiento del 31 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 47K, usando trifluoroacetato de metil *N*-[(14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-16,18-diazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato, preparado como se describe en el Ejemplo 131A. EM (IEN) *m/z*: 586,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,47 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J*=8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 3H), 7,38 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J*=11,1, 5,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,47 - 2,25 (m, 3H), 1,61 - 1,47 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 1,34 - 1,12 (m, 3H), 0,45 - 0,30 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): TR = 6,23 min, pureza = 99,8 %; Factor X_{1a} K_i = 1,1 nM, Caliceína plasmática K_i = 340 nM.

15 Ejemplo 133

Preparación de trifluoroacetato de (15*S*)-15-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo [14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona (Diastereómero B)

20



133A. Preparación de ((1*S*)-1-(4-(5-fluoro-2-(3-metilpent-4-enamido)fenil)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

25

A una solución enfriada (-10 °C) de ácido 3-metilpent-4-enoico (0,479 g, 4,20 mmol), (1-(4-(2-amino-5-fluorofenil)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1 g, 2,80 mmol) y piridina (0,68 ml, 8,39 mmol) en EtOAc (28,0 ml), se le añadió gota a gota T3P® (50 % en peso en EtOAc) (3,33 ml, 5,60 mmol). Después de unos pocos min, la reacción se dejó calentar a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio ((1*S*)-1-(4-(5-fluoro-2-(3-metilpent-4-enamido) fenil)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1,13 g, rendimiento del 89 %) en forma de una espuma de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 454,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J*=8,7, 5,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 3H), 7,02 - 6,91 (m, 2H), 5,78 - 5,65 (m, 2H), 5,56 - 5,45 (m, 1H), 5,13 - 4,78 (m, 5H), 2,72 - 2,57 (m, 3H), 2,31 - 2,15 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,07 - 1,00 (m, 3H).

35

133B y 133C. Preparación de *N*-[(12*E*,15*S*)-4-fluoro-11-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,12,16,18-heptaen-15-il]carbamato de *tert*-butilo (Diastereómero A y Diastereómero B)

40

A un matraz de fondo redondo se le añadieron ((1*S*)-1-(4-(5-fluoro-2-(3-metilpent-4-enamido)fenil)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (1,13 g, 2,49 mmol), *p*TsOH·H₂O (0,521 g, 2,74 mmol) y DCM (249 ml). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la solución incolora transparente se desgasificó con Ar durante 30 min. Después, la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. En un matraz de fondo redondo, secado al fuego, separado se le añadió catalizador Grubbs de segunda generación (0,423 g, 0,5 mmol) y el matraz se purgó con Ar durante varios min. Se añadió DCM desgasificado (2 ml) para dar una solución de color burdeos, transparente. La solución se añadió gota a gota a la anterior reacción. La solución resultante de color amarillo transparente se agitó a la temperatura de reflujo durante 48 h y después la reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color pardo oscuro. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó *N*-[(12*E*,15*S*)-4-fluoro-11-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,12,16,18-heptaen-15-il]carbamato de *tert*-butilo (Diastereómero A) (0,11 g, rendimiento del 10,4 %). EM (IEN) *m/z*: 426,2 (M+H)⁺. Y también se obtuvo *N*-[(12*E*,15*S*)-4-fluoro-11-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,12,16,18-heptaen-15-il]carbamato de *tert*-butilo (Diastereómero B) (0,23 g, rendimiento del 11,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 426,2 (M+H)⁺.

50

133D. Preparación de *N*-[(15*S*)-4-fluoro-11-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo [14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-

55

hexaen-15-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero B)

5 A la solución de *N*-[(12*E*,15*S*)-4-fluoro-11-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,12,16,18-heptaen-15-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero B) (0,23 g, 0,28 mmol) en MeOH (3 ml), se le añadió Pd al 10 % sobre carbono (0,030 g, 0,028 mmol). Se burbujeó gas H₂, desde un globo, a través de la reacción durante 3 min, después la reacción se agitó a temperatura ambiente en un globo H₂ durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se aclaró con MeOH. El filtrado se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó *N*-[(15*S*)-4-fluoro-11-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-15-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero B) (0,108 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 428,1 (M+H)⁺.

133E. Preparación de (15*S*)-15-amino-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}] icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona (Diastereómero B)

15 A la solución de *N*-[(15*S*)-4-fluoro-11-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-15-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero B) en DCM (1 ml), se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h, después la reacción se concentró a sequedad para proporcionar un sólido de color blanco (0,17 g). Una porción de sólido de color blanco (0,05 g) se disolvió en MeOH. La solución se añadió a un cartucho de resina AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP previamente aclarado y el cartucho se aclaró con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar (15*S*)-15-amino-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona (Diastereómero B) (0,04 g) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 328,2 (M+H)⁺.

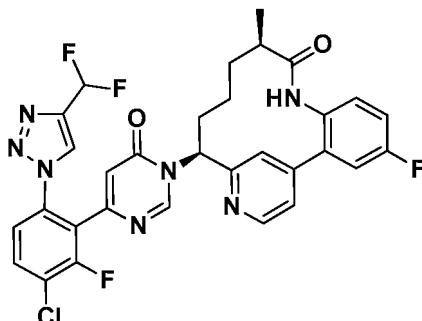
25 133F. Preparación de trifluoroacetato de (15*S*)-15-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo [14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona (Diastereómero B)

30 Se preparó trifluoroacetato de (15*S*)-15-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona (Diastereómero B) (8,89 mg, rendimiento del 25,9 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 147, usando 6-(5-cloro-2-(4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato (0,019 g, 0,046 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 16 y (15*S*)-15-amino-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona (Diastereómero B) (0,015 g, 0,046 mmol). EM (IEN) *m/z*: 634,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,67 - 8,62 (m, 2H), 8,51 (t, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 6,99 (t, *J*=54,0 Hz, 1H), 6,32 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 5,85 (dd, *J*=12,8, 3,5 Hz, 1H), 2,35 - 1,91 (m, 5H), 1,55 - 1,31 (m, 3H), 1,04 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,94 - 0,83 (m, *J*=12,2, 12,2 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,25 (s), -114,46 (s), -116,48 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 9,60 min, pureza del 99,9 %; Factor X_{1a} K_i = 3,3 nM, Calicreína plasmática K_i = 150 nM.

40 Ejemplo 134

Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

45



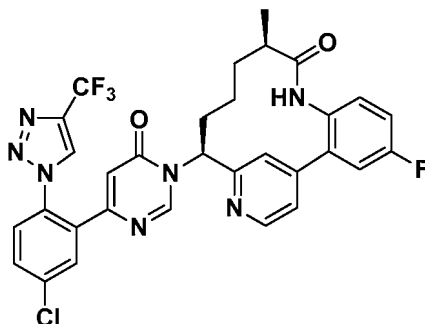
50 Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,017 g, rendimiento del 47,1 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 150, reemplazando 6-(5-cloro-2-metoxifenil)pirimidin-4-ol con 6-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,016 g, 0,048 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 21. EM (IEN) *m/z*: 638,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (dd, *J*=8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 6,97 (t, *J*=54,0 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,00 (dd, *J*=12,8, 4,6 Hz, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 2,06 - 1,89 (m, 2H), 1,56 - 1,35 (m, 2H), 0,96 (d,

55

$J=7,0$ Hz, 3H), 0,78 - 0,61 (m, 1H). RMN ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ -77,43 (s), -114,58 (d, $J=5,7$ Hz), - 115,08 (s), - 116,31 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 9,26 min, pureza del 99,9 %; Factor X1a K_i = 0,16 nM, Calicreína plasmática K_i = 12 nM.

5 Ejemplo 135

Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0 2,7]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

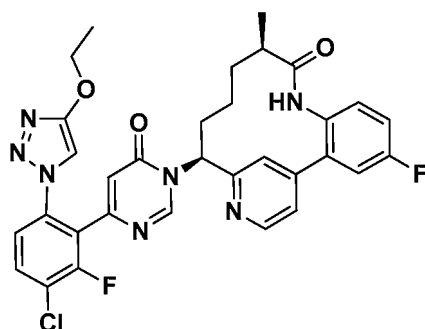


10

A un vial de 1 dram que contenía una suspensión de color blanquecino de 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,016 g, 0,048 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 15 y HATU (0,024 g, 0,062 mmol) en ACN (0,48 ml), se le añadió gota a gota DBU (10,8 μl , 0,072 mmol). La solución resultante de color amarillo se agitó a ta. Con el tiempo, el color se convirtió en una solución naranja. Después de 20 min, se añadió una solución de color rosa de (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0 2,7]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,015 g, 0,048 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 28, en DMF (0,48 ml). La reacción se agitó durante una noche. La purificación por cromatografía de fase inversa dio, después de la concentración y liofilización, trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0 2,7]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0163 g, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 638,2 (M+H) $^+$ y 640,2 (M+2+H) $^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,81 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J=5,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=9,1, 2,8$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J=8,5, 5,2$ Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 6,42 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 5,99 (dd, $J=12,4, 4,7$ Hz, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,18 (tt, $J=12,7, 3,9$ Hz, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 2H), 1,54 - 1,36 (m, 2H), 0,95 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,75 - 0,60 (m, 1H). RMN ^{19}F (471 MHz, CD_3OD) δ -62,54 (s), - 77,50 (s), -116,28 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 9,37 min, pureza = 99,6 %; Factor X1a K_i = 0,2 nM, Calicreína plasmática K_i = 29 nM.

30 Ejemplo 136

Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-(4-[3-cloro-6-(4-etoxi-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0 2,7]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



35

136A. Preparación de 4-(3-cloro-6-(4-etoxi-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina

A una solución de color amarillo, transparente, enfriada (0 $^{\circ}\text{C}$) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,100 g, 0,39 mmol) en ACN (5,63 ml), se le añadió nitrito de isoamilo (0,079 ml, 0,59 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN $_3$ (0,078 ml, 0,59 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h, se añadieron etoxiacetileno (40 % en hexanos) (0,28 ml, 1,18 mmol) y Cu_2O (5,64 mg, 0,039 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se calentó a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y después la reacción se enfrió a ta. La reacción se diluyó con DCM 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

40

normal proporcionó 4-(3-cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,1 g, rendimiento del 72,5 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) m/z : 350,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J=8,6, 7,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J=8,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,78 (t, $J=1,1$ Hz, 1H), 4,25 (c, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 1,38 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

5

136B. Preparación de bromhidrato de 6-(3-cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil) pirimidin-4-ol

Una solución de color amarillo transparente de 4-(3-cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,1 g, 0,29 mmol) en HOAc (2,86 ml) y HBr al 48 % en agua (1,62 ml, 14,30 mmol) se calentó a 65 °C. Después de 5 h, la reacción se enfrió a ta y la reacción se concentró. Se añadió Et₂O (3 ml) y la mezcla se sonicó para dar una suspensión de color amarillo. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con Et₂O (2 x 1 ml) y se secó al aire para dar un sólido de color amarillo como bromhidrato de 6-(3-cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,12 g, rendimiento del 100 %). EM (IEN) m/z : 336,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,96 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,64 (dd, $J=8,8, 1,8$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,23 (c, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

15

136C. Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

20 Se preparó trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (9,2 mg, rendimiento del 25,7 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 147, reemplazando 6-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato con bromhidrato de 6-(3-cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (19,94 mg, 0,048 mmol). EM (IEN) m/z : 632,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,68 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J=8,6, 7,7$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,39 (dd, $J=9,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,00 (dd, $J=12,5, 4,8$ Hz, 1H), 4,11 (c, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,10 - 1,90 (m, 2H), 1,56 - 1,38 (m, 2H), 1,34 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,77 - 0,58 (m, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,67 (s), -115,13 (s), -116,22 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 9,02 min, pureza del 99,9 %; Factor Xla Ki = 1,6 nM, Caliceína plasmática Ki = 76 nM.

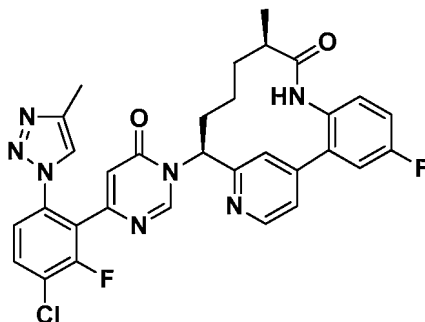
25

30

Ejemplo 137

Preparación de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

35



137A. Preparación de trifluoroacetato de 4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina

40 A una solución amarillo, transparente, enfriada (0 °C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,250 g, 0,986 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 7C, en EtOH (12,3 ml), se le añadió base de Hunig (1,03 ml, 5,91 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 min. Después, se añadió gota a gota una suspensión de *N*'-[(2E)-1,1-dicloropropan-2-ilideno]-4-metilbenceno-1-sulfonohidrazida (0,591 g, 1,28 mmol) en ACN (8 ml). La solución resultante de color naranja oscuro se dejó calentar a ta. Después de 96 h, la reacción se detuvo y se concentró para dar un aceite de color pardo oscuro. La purificación por cromatografía de fase inversa dio trifluoroacetato de 4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (0,0725 g, rendimiento del 17 %) en forma de un residuo de color amarillo. EM (IEN) m/z : 320,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,52 (dd, $J=8,7, 1,8$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J=1,1$ Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,29 (d, $J=0,8$ Hz, 3H). RMN ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -77,68 (s), -115,91 (s).

45

50

137B. Preparación 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol

Una solución de color amarillo, transparente de trifluoroacetato de 4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (0,072 g, 0,166 mmol) en AcOH (1,66 ml) y HBr al 48 % en agua (0,94 ml, 8,30 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a ta y después se concentró para dar un sólido de color

55

amarillo. El sólido de color amarillo se suspendió en EtOAc y se añadió NaHCO₃ sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color blanquecino que pesaba 0,073 g. El sólido se suspendió en Et₂O (2 ml) y se sonicó. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con Et₂O, se secó al aire y se secó al vacío para dar 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0,0381 g, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 306,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J*=8,5, 7,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J*=8,8, 1,7 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,32 (d, *J*=0,6 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -115,39 (s, 1F).

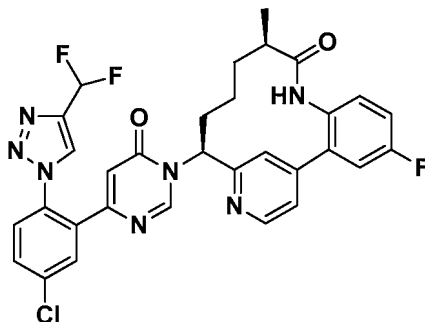
10 137C. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

A una suspensión de color blanquecino de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,013 g, 0,043 mmol) y HATU (0,021 g, 0,055 mmol) en ACN (0,42 ml), se le añadió gota a gota DBU (9,6 µl, 0,064 mmol). La solución resultante de color amarillo se agitó a ta. Con el tiempo, el color se convirtió en una solución naranja. Después de 20 min, se añadió una solución de color rosa de (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 28, (0,013 g, 0,043 mmol) en DMF (0,42 ml). Con el tiempo se formó un precipitado. Después de 17 h, la reacción se detuvo y el sólido se recogió por filtración, se aclaró con ACN y se secó al aire para dar un sólido de color blanquecino que pesaba 0,017 g. El sólido se suspendió en una mezcla de 1:1 de ACN/DMF (1,5 ml) y agua desionizada (1 ml). El sólido se recogió por filtración, se aclaró con ACN y agua y después se secó al aire. La liofilización dio (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0,0092 g, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 602,3 (M+H)⁺ y 604,2 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, 60 °C, DMSO-*d*₆) δ 9,53 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,64 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J*=8,5, 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=0,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J*=8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,90 (dd, *J*=12,7, 4,7 Hz, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 4H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,44 - 1,30 (m, 2H), 0,87 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,60 - 0,49 (m, 1H). RMN ¹⁹F (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -114,45 (s, 1F), -115,24 (s, 1F). HPLC analítica (Método A): TR = 7,81 min, pureza = 99,5 %; Factor X_{1a} K_i = 0,16 nM, Calicreína plasmática K_i = 12 nM.

30 Ejemplo 138

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

35

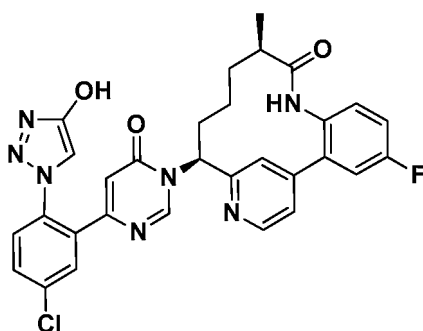


Se preparó (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (24,2 mg, rendimiento del 60 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 135, reemplazando 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,016 g, 0,048 mmol) con 6-(5-cloro-2-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,021 g, 0,064 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 16. EM (IEN) *m/z*: 620,3 (M+H)⁺ y 622,2 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,76 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 8,53 (t, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,66 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J*=8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J*=8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 6,99 (t, *J*=54,2 Hz, 1H), 6,33 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 5,99 (dd, *J*=12,5, 4,5 Hz, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 2H), 1,53 - 1,36 (m, 2H), 0,95 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,75 - 0,59 (m, 1H). RMN ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -114,48 (s), -116,30 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 8,64 min, pureza = 100 %; Factor X_{1a} K_i = 0,24 nM, Calicreína plasmática K_i = 29 nM.

50 Ejemplo 139

Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

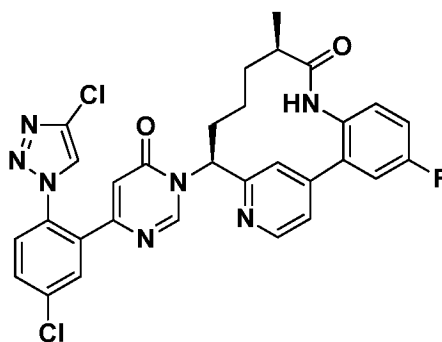
55



5 A una solución de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (7,5 mg, 10,30 μ mol) en DCM (1 ml), se le añadió AlCl_3 (0,014 g, 0,10 mmol). La reacción se sometió a microondas a 100 °C durante 10 min, y después la reacción se enfrió a ta. A continuación, la reacción se enfrió en un baño de hielo seco/acetona y después se añadió lentamente MeOH (1 ml). La reacción se dejó calentar a ta y la reacción se agitó hasta que se formó una solución. Después, la reacción se concentró a sequedad. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (5,6 mg, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 586,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,68 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (dd, $J=8,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (dd, $J=9,1, 2,8$ Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,98 (dd, $J=12,7, 4,7$ Hz, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,08 - 1,89 (m, 2H), 1,55 - 1,37 (m, 2H), 0,96 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 0,76 - 0,58 (m, 1H). RMN ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ -77,66 (s), -116,24 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 7,51 min, pureza del 99,5 %; Factor X_{1a} Ki = 13 nM, Caliceína plasmática Ki = 510 nM.

Ejemplo 140

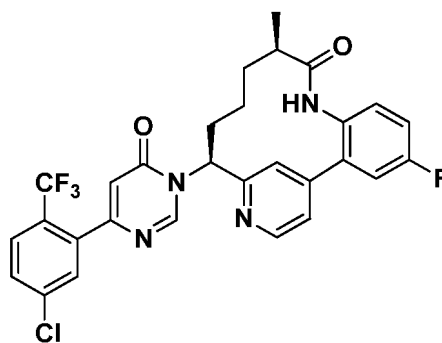
20 Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



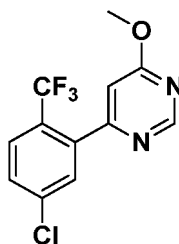
25 Se preparó trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (10,8 mg, rendimiento del 24,3 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129I, usando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (19 mg, 0,062 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 9 y (10R,14S)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (11,1 mg, 0,036 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 28. EM (IEN) m/z : 604,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,90 (s, 1H), 8,68 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,46 (dd, $J=5,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J=9,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,97 (dd, $J=12,4, 4,7$ Hz, 1H), 2,64 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 2,32 - 2,16 (m, 1H), 2,10 - 1,89 (m, 2H), 1,57 - 1,36 (m, 2H), 0,96 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,69 (m., 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,70 (s), -116,23 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 9,45 min, pureza = 99,6 %; Factor X_{1a} Ki = 0,1 nM, Caliceína plasmática Ki = 7 nM.

Ejemplo 141

40 Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



141A. Preparación de 4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipirimidina

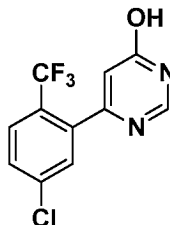


5

Un vial de microondas que contenía 4-cloro-6-metoxipirimidina (64 mg, 0,45 mmol), ácido [5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]borónico (100 mg, 0,45 mmol) y Na_2CO_3 (47 mg, 0,446 mmol) en DME (2 ml), EtOH (0,25 ml) y agua (0,25 ml) se purgó con N_2 durante varios min. Se añadió aducto de Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (36 mg, 0,05 mmol) y el vial se tapó. La reacción se calentó a 120 °C durante 0,5 h. La reacción 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-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipirimidina (88 mg, rendimiento del 34,2 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) m/z : 288,95 (M+H)⁺.

10

15 141B. Preparación de 6-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-ol

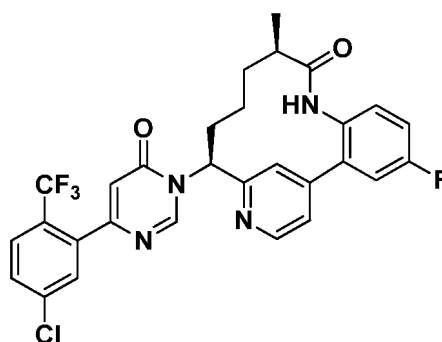


Una solución de 4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-6-metoxipirimidina (88 mg, 0,192 mmol) en HBr al 33 % en AcOH (0,3 ml, 5,52 mmol) se agitó a 60 °C durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad y se repartió entre EtOAc y NaHCO_3 sat. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 6-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-ol (76 mg) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 274,95 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J=8,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J=0,4$ Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD_3OD) δ -58,39 (s).

20

25

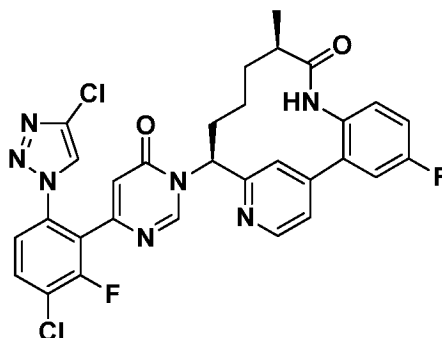
141C. Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



5 Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (13 mg, rendimiento del 52,4 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129I usando 6-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4-ol (13 mg, 0,036 mmol) y (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (11,1 mg, 0,036 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 28. EM (IEN) *m/z*: 571,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,73 (s, 1H), 9,07 (s a, 1H), 8,66 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,66 (m, 3H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,21 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,95 (d, *J*=10,1 Hz, 1H), 2,62 (m., 1H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,02 - 1,83 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,84 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,40 (m, 1H). HPLC analítica (método B): TR = 1,94 min, pureza = 96 %; Factor X_{1a} Ki = 69 nM, Caliceína plasmática Ki = 580 nM.

Ejemplo 142

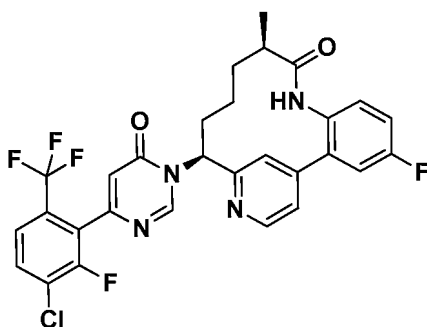
15 Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



20 Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (5,9 mg, rendimiento del 51,2 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129I, usando 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (10 mg, 0,015 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 10 y (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (4,8 mg, 0,015 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 28. EM (IEN) *m/z*: 622,15 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,95 (m., 1H), 8,81 - 8,61 (m, 2H), 8,07 (t, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,87 - 7,67 (m, 2H), 7,60 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,25 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,94 (m., 1H), 2,67 (m., 1H), 2,30 (m., 1H), 2,07 - 1,84 (m, 2H), 1,43 (m., 2H), 0,90 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,47 (m., 1H). HPLC analítica (método B): TR = 1,77 min, pureza = 97 %; Factor X_{1a} Ki = 1 nM, Caliceína plasmática Ki = 7 nM.

Ejemplo 143

35 Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



143A. Preparación de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-6-metoxipirimidina

- 5 Un vial de 1 dram que contenía AgF (0,088 g, 0,69 mmol) se purgó con Ar (3x), después se añadió EtCN (2 ml). La suspensión se enfrió a -78°C y se añadió TMSCF_3 (0,10 ml, 0,69 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta y la reacción se agitó durante 15 min a ta para dar una solución de color gris. En otro vial se añadieron 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,05 g, 0,2 mmol) y EtCN (2 ml). La solución se enfrió a 0°C , después, se añadió HCl concentrado (0,033 ml, 0,39 mmol). Después de 5 min, se añadió nitrito de t-butilo (0,041 g, 0,39 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a 0°C durante 15 min. La suspensión resultante se purgó con Ar (3 x) y después la reacción se calentó a ta. Después, la reacción se enfrió a -78°C . Después la solución de color gris, preparada en el primer vial, que se enfrió a -78°C , se añadió gota a gota mediante una jeringa. Después de que la adición se completase, la reacción se agitó a -78°C durante 3 h, después la reacción se calentó a ta. Después de 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc, se filtró y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-6-metoxipirimidina (0,028 g, rendimiento del 46,3 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z : 307,0 (M+H)⁺. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,07 (s, 3H).

143B. Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil) fenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato

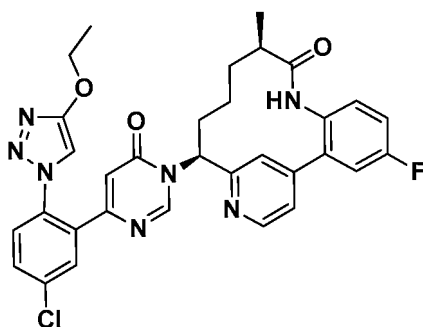
- 20 Una solución de color amarillo transparente de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-6-metoxipirimidina (0,028 g, 0,091 mmol) en HOAc (0,91 ml) y HBr al 48 % en agua (0,52 ml, 4,57 mmol) se calentó a 65°C . Después de 2 h, la reacción se enfrió a ta. La reacción se concentró. Se añadió Et_2O (3 ml) y la mezcla se sonicó para dar una suspensión de color amarillo. El sólido se recogió por filtración y se aclaró con Et_2O (2 x 1 ml), se secó al aire para dar un sólido de color amarillo como bromhidrato de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil) pirimidin-4-ol (0,03 g, rendimiento del 88 %). EM (IEN) m/z : 293,0 (M+H)⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,92 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 6,76 (s, 1H).

143C. Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

- 30 Se preparó trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (10 mg, rendimiento del 36,4 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 147C, reemplazando 6-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato (13,02 mg, 0,038 mmol) con bromhidrato de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-ol (14,30 mg, 0,038 mmol). EM (IEN) m/z : 589,1 (M+H)⁺. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (s, 1H), 8,72 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,66 (dd, $J=8,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J=5,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J=8,9, 2,8$ Hz, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,07 (dd, $J=12,7, 4,7$ Hz, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,60 - 1,39 (m, 2H), 0,98 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,84 - 0,61 (m, 1H). RMN ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ -59,04 (s), -77,72 (s), -115,33 (s), -116,23 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 10,09 min, pureza del 98,0 %; Factor X₁ Ki = 17 nM, Caliceína plasmática Ki = 190 nM.

Ejemplo 144

- 45 Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



144A. Preparación de 4-(5-cloro-2-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina

5 A una solución de color amarillo, transparente, enfríada (0 °C) de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,100 g, 0,42 mmol) en ACN (6,06 ml) se le añadió nitrito de isoamilo (0,086 ml, 0,64 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (0,084 ml, 0,64 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h, se añadieron etoxiacetileno al 40 % en hexanos (0,31 ml, 1,27 mmol) y Cu₂O (6,07 mg, 0,042 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se calentó a 50 °C durante 1 h,

10 después la reacción se enfrió a ta. La reacción se diluyó con DCM 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-(5-cloro-2-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,115 g, rendimiento del 82 %). EM (IEN) *m/z*: 332,0 (M+H)⁺.

15 144B. Preparación de 6-(5-cloro-2-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato

Una solución de color amarillo, transparente de 4-(5-cloro-2-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0,06 g, 0,181 mmol) en HOAc (1,81 ml) y HBr al 48 % en agua (1,02 ml, 9,04 mmol) se calentó a 65 °C durante 2 h, después la reacción se enfrió a ta y se concentró. Se añadió Et₂O (3 ml) y la mezcla se sonicó para dar una suspensión de color amarillo. El sólido se recogió por filtración y se aclaró con Et₂O (2 x 1 ml), se secó al aire para dar bromhidrato de 6-(5-cloro-2-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,069 g, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 318,3 (M+H)⁺.

20

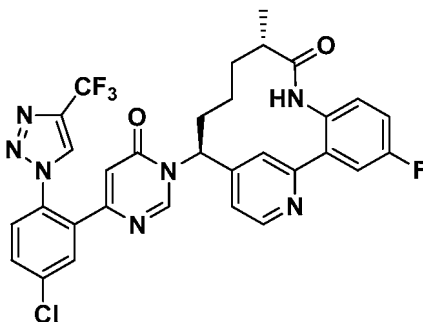
25 144C. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (9 mg, rendimiento del 32,3 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 147C, reemplazando 6-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato (13,02 mg, 0,038 mmol) con bromhidrato de 6-(5-cloro-2-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (15,27 mg, 0,038 mmol). EM (IEN) *m/z*: 614,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,98 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 3H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,44 (dd, *J*=5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J*=9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,99 (dd, *J*=12,5, 4,6 Hz, 1H), 4,15 (c, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 2H), 1,56 - 1,32 (m, 5H),

30 0,95 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,75 - 0,55 (m, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,46 (s), -116,24 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 8,86 min, pureza del 100 %; Factor XIa Ki = 5 nM, Calicreína plasmática Ki = 210 nM.

35

Ejemplo 145

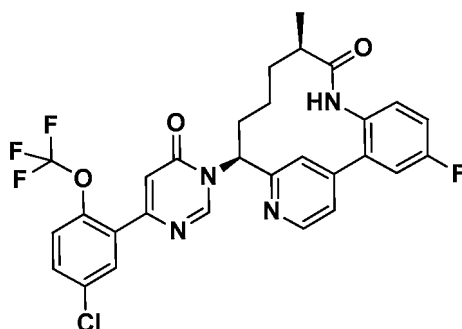
40 Preparación de (10*S*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona45 (10*S*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-

metil-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, (18 mg, 4,2 %), un sólido de color blanco, se aisló como el diastereómero menos a partir de la preparación de (10*R*,14*S*)-14-[4-[5-cloro-2-[4-

- 5 HPLC quiral (Columna: CHIRALPAK® IC, 30 x 250 mm, 5 μ; Fase móvil: MeOH al 30 % / CO₂ al 70 %; Condiciones de flujo: 85 ml/min, 15 MPa (150 Bar), 40 °C). EM (IEN) *m/z*: 638,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,88 (s, 1H), 8,64 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,63 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,24 (m, 2H), 7,04 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,72 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 2,50 (s a, 1H), 2,31 (s a, 1H), 2,12 (s a, 1H), 1,86 (s a, 1H), 1,51 (s a, 2H), 1,32 (s a, 1H), 1,29 - 1,21 (m, 3H). HPLC analítica (Método A) TR = 7,87 min, pureza = 97 %; Factor X_{1a} Ki = 1,6 nM, Caliceína plasmática Ki = 100 nM.

Ejemplo 146

- 15 Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



- 20 146A. Preparación de 6-(5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-ol

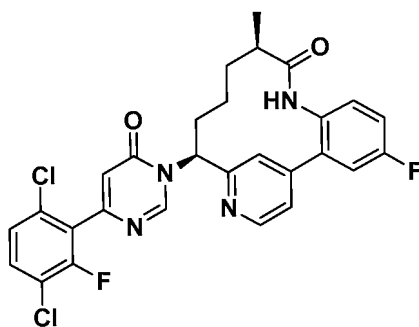
Un vial de microondas que contenía 6-cloropirimidin-4-ol (0,085 g, 0,65 mmol), ácido (5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)borónico (0,157 g, 0,65 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0,075 g, 0,065 mmol) se purgó con Ar durante varios min. Después, se añadieron tolueno desgasificado (1,31 ml) y EtOH (1,31 ml) seguido de DIEA (0,46 ml, 2,61 mmol). El vial se tapó y la reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 1 h, y después la reacción se enfrió a ta y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 6-(5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-ol (0,05 g, rendimiento del 26,3 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 291,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J*=8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 6,77 (d, *J*=0,9 Hz, 1H).

- 30 146B. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se preparó trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (10 mg, rendimiento del 37,1 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 150B, reemplazando 6-(5-cloro-2-metoxifenil)pirimidin-4-ol con 6-(5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-ol (11,13 mg, 0,038 mmol). EM (IEN) *m/z*: 587,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J*=8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J*=5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 6,82 (d, *J*=0,7 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J*=12,7, 4,7 Hz, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,59 - 1,40 (m, 2H), 0,98 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,83 - 0,64 (m, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -59,04 (s), -77,71 (s), -116,20 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 11,05 min, pureza del 99,8 %; Factor X_{1a} Ki = 138 nM, Caliceína plasmática Ki = 3.800 nM.

Ejemplo 147

- 45 Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



147A. Preparación de 4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina

- 5 Un vial de 1 dram que contenía CuCl_2 (0,032 g, 0,24 mmol) se purgó con Ar (3 x), después se añadió ACN (2 ml), seguido de TBN (0,030 g, 0,3 mmol). A la suspensión resultante se le añadió 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0,05 g, 0,2 mmol) y la reacción se tapó y se calentó a 65 °C durante 10 min, después la reacción se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 sat., salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,03 g, rendimiento del 55,7 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z : 272,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (s, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,09 (s, 3H).

147B. Preparación de 6-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato

- 15 Una solución de color amarillo, transparente de 4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0,03 g, 0,11 mmol) en HOAc (1,1 ml) y HBr al 48 % en agua (0,62 ml, 5,49 mmol) se calentó a 65 °C durante 2 h, después la reacción se enfrió a ta y se concentró. Se añadió Et_2O (3 ml) y se sonicó para dar una suspensión de color amarillo. El sólido se recogió por filtración y se aclaró con Et_2O (2 x 1 ml), se secó al aire para dar bromhidrato de 6-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,027 g, rendimiento del 72,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 259,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J=8,8, 7,9$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J=8,8, 1,5$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J=0,7$ Hz, 1H).

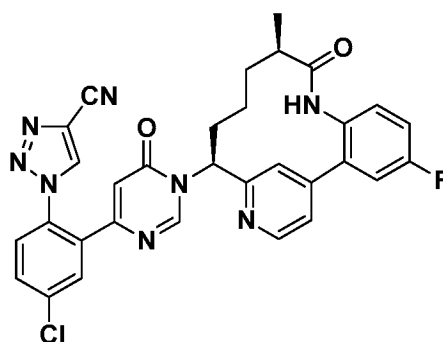
147C. Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-[4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

- 25 A un vial de centelleo que contenía 6-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato (13,02 mg, 0,038 mmol), se le añadió HATU (18,93 mg, 0,050 mmol) en ACN anhidro (0,5 ml) a DBU (0,016 ml, 0,10 mmol). Después de 15 min, se añadió (10R,14S)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (12 mg, 0,038 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 28, seguido de DMF (0,5 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 18 h, después se purificó por cromatografía de fase inversa para dar, después de la concentración y liofilización, trifluoroacetato de (10R,14S)-14-[4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (11 mg, rendimiento del 42,9 %), en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 555,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,71 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (dd, $J=8,7, 7,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J=5,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,07 (dd, $J=12,5, 4,8$ Hz, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,60 - 1,40 (m, 2H), 0,97 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,83 - 0,62 (m, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD_3OD) δ -77,69 (s), -114,44 (s), -116,23 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 9,81 min, pureza del 100 %; Factor X_{1a} K_i = 19 nM, Caliceína plasmática K_i = 210 nM.

40 Ejemplo 148

Preparación trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(10R,14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

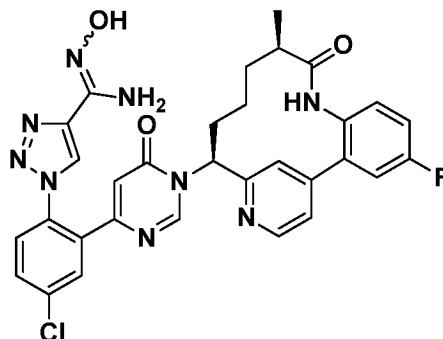
45



Se preparó trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-((10R,14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (22 mg, 54 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 129I, usando 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (17,16 mg, 0,057 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 18 y (10R,14S)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (11,1 mg, 0,036 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 28. EM (IEN) *m/z*: 595,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,69 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,47 (dd, *J*=5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J*=9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,96 (dd, *J*=12,5, 4,6 Hz, 1H), 2,64 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 2,29 - 2,16 (m, 1H), 2,09 - 1,87 (m, 2H), 1,57 - 1,35 (m, 2H), 0,96 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,72 (m., 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -76,88 (s), -116,22 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 8,33 min, pureza = 100 %; Factor X_{1a} K_i = 0,1 nM, Calicreína plasmática K_i = 9 nM.

Ejemplo 149

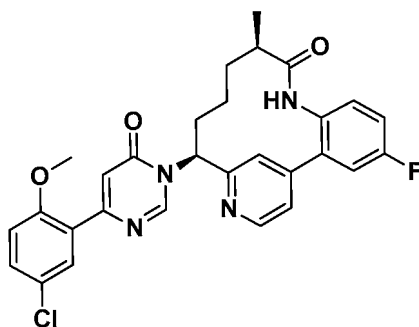
Preparación *bis*-trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-((10R,14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)fenil)-*N*'-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboximidamida



A un vial de presión de 1 dram que contenía trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-((10R,14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (10 mg, 0,017 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 148, NH₂OH·HCl (2,336 mg, 0,034 mmol) y NaHCO₃ (1,412 mg, 0,017 mmol) en MeOH (0,5 ml) se calentó a 65 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta y el sólido se filtró y se aclaró con MeOH. El filtrado se concentró, después se purificó por cromatografía de fase inversa para dar *bis*-trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-((10R,14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)fenil)-*N*'-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-4-carboximidamida (6,1 mg, rendimiento del 42,4 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 658,20 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,85 - 9,65 (m, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,69 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J*=8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 2H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,26 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,02 - 5,79 (m, 3H), 2,32 - 2,17 (m, 1H), 2,04 - 1,82 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,89 (d, *J*=6,7 Hz, 4H), 0,46 (m, 1H). HPLC analítica (método C): TR = 1,32 min, pureza = 93,3 %; Factor X_{1a} K_i = 0,59 nM, Calicreína plasmática K_i = 38 nM.

Ejemplo 150

Preparación de trifluoroacetato de (10R,14S)-14-[4-(5-cloro-2-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



150A. Preparación de 6-(5-cloro-2-metoxifenil)pirimidin-4-ol

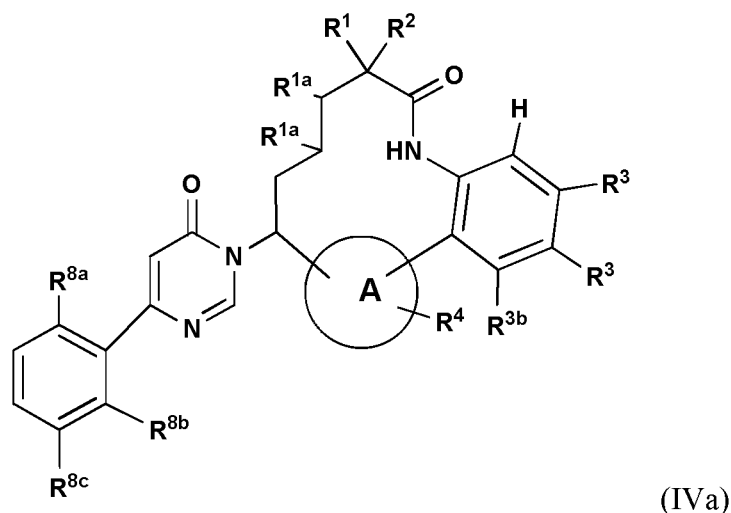
- 5 Un vial de microondas que contenía 6-cloropirimidin-4-ol (0,112 g, 0,86 mmol), ácido (5-cloro-2-metoxifenil)borónico (0,16 g, 0,86 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0,099 g, 0,086 mmol) se purgó con Ar durante varios min. Después, se añadieron tolueno desgasificado (1,72 ml) y EtOH (1,72 ml) seguido de DIEA (0,60 ml, 3,43 mmol). El vial se tapó y la reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 1 h. la solución de color amarillo transparente se dejó enfriar a ta y se concentró. Se añadió MeOH (2 ml) y la reacción se sonicó para proporcionar una suspensión de color amarillo. El
- 10 sólido se recogió por filtración, aclarándose con una pequeña cantidad de MeOH y se secó al aire para dar un sólido de color blanco. Este sólido de color blanco se suspendió en DCM (2 ml), se sonicó, después se filtró. El sólido de color blanco se aclaró con una pequeña cantidad de DCM y se secó al aire para proporcionar 6-(5-cloro-2-metoxifenil)pirimidin-4-ol (0,024 g, rendimiento del 11,8 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 237,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,52 (s a, 1H), 8,25 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J*=8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).
- 15

150B. Preparación de trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-2-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

- 20 A un vial de centelleo que contenía 6-(5-cloro-2-metoxifenil)pirimidin-4-ol (9,06 mg, 0,038 mmol), HATU (18,93 mg, 0,050 mmol) en ACN (0,5 ml), se le añadió DBU (8,66 µl, 0,057 mmol). Después de 15 min, se añadió (10*R*,14*S*)-14-amino-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (12 mg, 0,038 mmol), preparada como se describe en el Ejemplo 28, seguido de DMF (0,5 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 18 h, después se purificó por cromatografía de fase inversa para dar, después de la concentración y liofilización,
- 25 trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-[4-(5-cloro-2-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (11 mg, rendimiento del 44,3 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 533,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (dd, *J*=5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (td, *J*=9,0, 2,9 Hz, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 6,01 (dd, *J*=12,5, 4,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,16 -
- 30 1,91 (m, 2H), 1,59 - 1,40 (m, 2H), 0,98 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,82 - 0,64 (m, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -77,69 (s), -116,17 (s). HPLC analítica (Método A): TR = 9,87 min, pureza del 99,7 %; Factor X_{1a} K_i = 310 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (IVa):

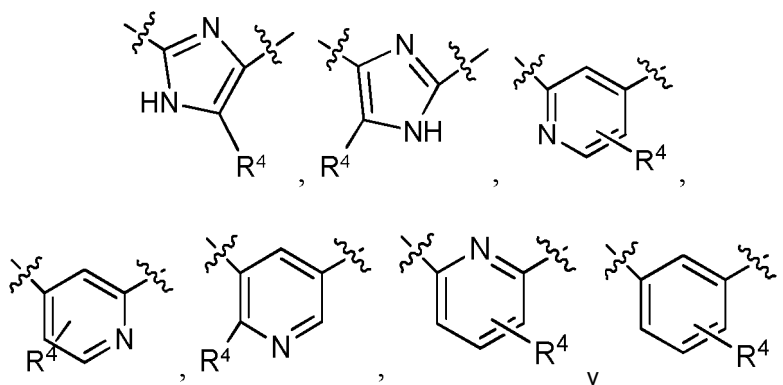


5

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

el anillo A se selecciona independientemente entre

10



15

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

R^{1a}, en cada caso, es H;

R³ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, CH₃, CHF₂, C(CH₃)₂OH, CF₂CH₂OH, CF₂CONH₂, CH₂NHCOCF₃, CH₂NH₂, CN, -NHC(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)₀₋₁OH, OCHF₂, OCH₂COOCH₃, OCH₂COOH, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -C(=O)NH₂ y S(=O)₂alquilo C₁₋₄;

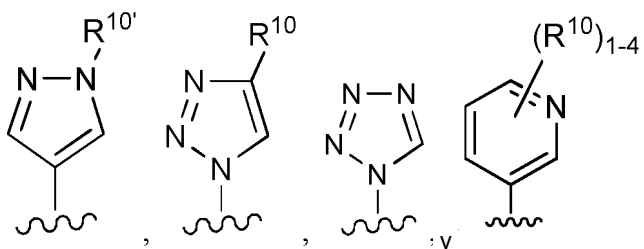
20

R^{3b} se selecciona independientemente entre H, F, Cl y metilo;

R⁴ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

R^{8a} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OCH₃, OCF₃, C(=O)OCH₃, C(=O)OH, CF₃,

25



R^{8b} se selecciona independientemente entre H y F;

R^{8c} es Cl y OCHF₂;

R¹⁰ se selecciona independientemente entre H, CH₃, CF₃, CHF₂, F, Cl, Br, CN, C(=O)NR¹²R¹², C(=O)OR¹², Oalquilo C₁₋₄, -OH, -S(=O)_palquilo C₁₋₆ y C(=NOH)NH₂; y

R^{10'} se selecciona independientemente entre H, CH₃, CF₃ y CHF₂;

R¹², en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclilo, o R¹² y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

5 R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₅, -(CH₂)_n-OH, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

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

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

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

(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4,5-dicarbonitrilo;

15 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona;

(10R,14S)-14-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(10R,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

20 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5-(hidroximetil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;

25 (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxilato de metilo;

(10R,14S)-14-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;

30 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;

(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;

35 N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo;

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(18),2,4,6,15(19),16-hexaen-5-il]carbamato de metilo;

N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2,1.0^{2.7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo;

40 N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10,17-dimetil-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13,2,1.0^{2.7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo;

N-[(10R,14S)-14-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;

(10R,14S)-14-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

45 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(10R,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

50 (10R,14S)-14-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(10R,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,4-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona;

55 (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona;

(10R,14S)-14-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;

60 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxamida;

(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

65 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-metanosulfonyl-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

4-cloro-2-{[(10R,14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-

- hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]benzoato de metilo;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 1-(4-cloro-2-{1-[(10R,14S)-5-(difluorometil)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,10-dimetil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,10-dimetil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5-(difluorometil)-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-5-cloro-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carboxamida;
 ácido 4-cloro-2-{1-[(10R,14S)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoico;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5,10-dimetil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5,10-dimetil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;
 2-[(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]-2,2-difluoroacetamida;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-5-carbonitrilo;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5-(difluorometoxi)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 1-(4-cloro-2-{1-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;
 (10R,14S)-14-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaeno-4-carbonitrilo;
 ácido 2-[[[(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]oxi]acético;
 N-[[[(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida;
 (10R,14S)-5-(aminometil)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-3-cloro-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-3-cloro-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
 (10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-

metil-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
N-[(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-(difluorometoxi)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
 5 (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-carbonitrilo;
 (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,18-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-carbonitrilo;
 10 (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-carbonitrilo;
 (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10*R*,14*S*)-14-4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-carboxilato;
 15 ácido (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-carboxílico;
 (10*R*,14*S*)-14-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 20 (10*R*,14*S*)-14-(4-[3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10*R*,14*S*)-14-(4-[3-cloro-6-(4-etoxi-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 25 (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 30 (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-hidroxi-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-dicloro-2-(4-dicloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-dicloro-2-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 35 (10*R*,14*S*)-14-(4-[3-dicloro-6-(4-dicloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10*R*,14*S*)-14-(4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 40 (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-(4-etoxi-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10*S*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,18-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 45 (10*R*,14*S*)-14-[4-(3,6-dicloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 1-(4-cloro-2-{1-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;
 50 1-(4-cloro-2-{1-[(10*R*,14*S*)-4-fluoro-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-*N*'-hidroxi-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboximidamida; y
 (10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-metoxifenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.

55 3. Un compuesto seleccionado entre:

(10*R*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10*R*,14*S*)-14-(4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-12-hidroxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 60 (10*R*,12*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 (10*R*,12*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4,17-difluoro-12-hidroxi-10-metil-8-azatriciclo[13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
 65 (10*S*,14*S*)-14-(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10,11-dimetil-8,11,16-triazatriciclo [13.3.1.0^{2.7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(10S,14S) -14-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10,11-dimetil-8,11,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(10R,14S)-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona;
5 (10S,17S)-17-[4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-8,14,19-triazatetraciclo [16.3.1.0^{2,7}.0^{10,14}]docosa-1(22),2(7),3,5,18,20-hexaen-9-ona;
(10R,14S)-14-(4-[2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,18-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
(10R,14S)-14-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
10 N-[(10R,14S)-14-[4-(3-cloro-2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
(10R,14S)-10-metil-14-(4-[5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
15 (10R,14S)-10-metil-14-(4-[5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-carbonitrilo;
(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5-metoxi-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-5-etinil-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
20 (10R,14S)-14-[5-cloro-4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo [13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-carbonitrilo;
(10R,14S)-4-fluoro-14-(4-[5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-8,17-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
25 N-[(10R,14S)-14-(4-[5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
(10R,14S)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16,18-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
30 (10R,14R)-14-(4-[5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-8,16,18-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
(10R,14S)-14-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
35 N-[(10R,14S)-14-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-il]carbamato de metilo;
(10S,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4,11-difluoro-10-metil-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
(10R,14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-N,10-dimetil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-carboxamida;
40 (10R,14S)-14-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-carbonitrilo;
(15S)-15-(4-[5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]jicosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona;
45 (14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
(14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-4-fluoro-10-metil-11-oxa-8,16-diazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;
50 N-[(14S)-14-[4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-16,18-diazatriciclo[13,2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo;
N-[(14S)-14-[4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-16,18-diazatriciclo[13,2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]carbamato de metilo; y
(15S)-15-(4-[5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-11-metil-8,17-diazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]jicosa-1(20),2(7),3,5,16,18-hexaen-9-ona.

55 4. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

60 5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición según la reivindicación 4, para su uso como medicamento.

65 6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición según la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos

tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.

- 5 7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición según la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de 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 a consecuencia de implantes, dispositivos o procedimientos
- 10 médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis.