(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 803 659**

(51) Int. CI.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01)
C07D 471/20 (2006.01)
C07D 491/20 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2016 PCT/US2016/044361**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2017 WO17019819**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2016 E 16747714 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3328851**

(54) Título: **Inhibidores macrocíclicos del factor XIa que contienen restos alquilo o cicloalquilo P2'**

(30) Prioridad:

29.07.2015 US 201562198181 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.01.2021

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

PABBISETTY, KUMAR BALASHANMUGA;
CORTE, JAMES R.;
DILGER, ANDREW K.;
EWING, WILLIAM R. y
ZHU, YEHENG

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Inhibidores macrocíclicos del factor XIa que contienen restos alquilo o cicloalquilo P2'

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 y/o de la calicreína plasmática, composiciones que los contienen, y dichos compuestos para su uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxia 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 postraduccional de los factores de coagulación VII, IX, X y protrombina, y ha demostrado ser eficaz en la trombosis tanto venosa como arterial. Sin embargo, su uso se ve limitado debido a su escaso índice terapéutico, a la lenta aparición de su efecto terapéutico, a numerosas interacciones con la dieta y farmacológicas, y a la necesidad de supervisión y ajuste de la dosis. Por lo tanto, ha cobrado especial importancia el descubrimiento y desarrollo de anticoagulantes para la prevención y 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.

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. El tratamiento con un inhibidor de proteína grande de la calicreína plasmática ha demostrado ser eficaz para tratar el HAE, impidiendo la liberación de bradiquinina, lo que provoca un aumento de la permeabilidad vascular (A. Lehmann, "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery" Expert Opin. Biol. Ther. 8, p1187-99).

El sistema de calicreína plasmática-cinina es anómalamente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Se ha publicado recientemente que la calicreína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares retinianas en ratas diabéticas (A. Clermont et al. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" Diabetes, 2011, 60, p1590-98). Asimismo, 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.

Los documentos WO2011/100401 y WO2014/022767 divulgan compuestos macrocíclicos como inhibidores del Factor XIa.

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. Asimismo, 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 de las enzimas serina proteasa, especialmente del factor XIa y/o 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 profilaxia 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.

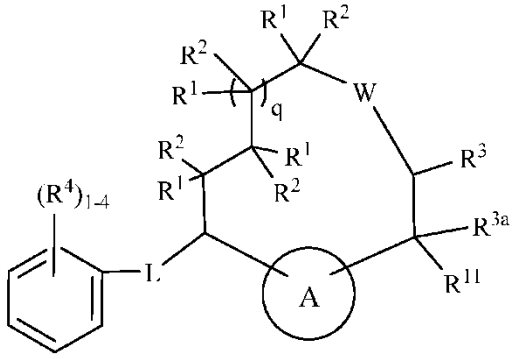
Los compuestos de la presente invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxia de un trastorno tromboembólico.

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 adicionales.

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

Descripción detallada de la invención

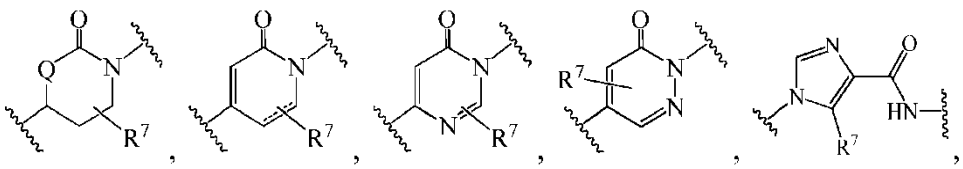
En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona, entre otros, un compuesto de Fórmula (I):

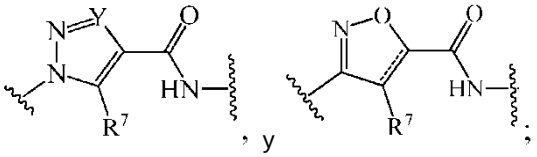


(I)

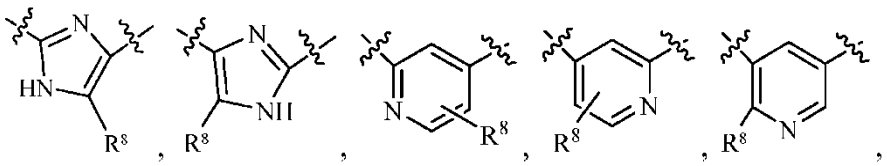
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la que:

L se selecciona independientemente entre

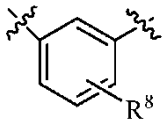




--- es un enlace opcional;
Q se selecciona independientemente entre O, NH y CH_2;
Y se selecciona independientemente entre N y CR^7;
W se selecciona independientemente entre -C(O)NH, -NHC(O)- y -NHC(O)CH_2-;
el anillo A se selecciona independientemente entre



y



R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R^e, OR^b y cicloalquilo C_{3-5} sustituido con 1-4 R^6;
como alternativa, dos grupos R^1 adyacentes forman un enlace;
R^3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5, alquenilo C_{2-4} sustituido con 1-5 R^5, alquinilo C_{2-4} sustituido con 1-5 R^5, -$(CH_2)_n$-CN, -$(CH_2)_n$-OR^b, -$(CH_2)_n$-$OC(=O)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-NR^aR^a, -$(CH_2)_n$-$C(=O)R^b$, -$(CH_2)_n$-$C(=O)OR^b$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)OR^b$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)R^b$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(N\text{-}CN)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(NH)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$N=CR^bNR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$C(=O)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$, -$(CH_2)_n$-$S(=O)_pR^c$, -$(CH_2)_n$-$S(=O)_pNR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NR^aS(=O)_pR^c$, -$(CR_dR_d)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 1-5 R^5, y -$(CR_dR_d)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R^5;
R^{3a} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};
como alternativa, R^{3a} y R^3 se toman juntos para formar un anillo carbocíclico C_{3-6} saturado, en el que el grupo carbocíclico está sustituido con R^{3c};
como alternativa, R^{3a} y R^{11} se toman juntos para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico C_{3-6} que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{3b}, O y S, en el que el anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con R^{3c};
R^{3b} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5, -$(CH_2)_n$-$C(=O)R^b$, -$(CH_2)_n$-$C(=O)OR^b$, -$(CH_2)_n$-$C(=O)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NHC(=O)OR^b$, -$(CH_2)_n$-$S(=O)_pR^c$, -$(CH_2)_n$-$S(=O)_pNR^aR^a$, -$(CR_dR_d)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 1-5 R^5, y -$(CR_dR_d)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R^5;
R^{3c} se selecciona independientemente entre H, NO_2, =O, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5, alquenilo C_{2-4} sustituido con 1-5 R^5, alquinilo C_{2-4} sustituido con 1-5 R^5, CN, -$(CH_2)_n$-OR^b, -$(CH_2)_n$-NR^aR^a, -$(CH_2)_n$-$C(=O)R^b$, -$(CH_2)_n$-$C(=O)OR^b$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)OR^b$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)R^b$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(N\text{-}CN)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(NH)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$N=CR^bNR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$C(=O)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$, -$(CH_2)_n$-$S(=O)_pR^c$, -$(CH_2)_n$-$S(=O)_pNR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NR^aS(=O)_pR^c$, -$(CR_dR_d)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 1-5 R^5, y -$(CR_dR_d)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R^5;
R^4 se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, -$(CH_2)_nNR^aR^a$, alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 R^{10}, -$(CH_2)_nOR^b$, -$(CH_2)_nC(=O)R^b$, -$(CH_2)_nC(=O)OR^b$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)OR^b$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)R^b$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(N\text{-}CN)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(NH)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$N=CR^bNR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$C(=O)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$, -$(CH_2)_n$-$S(=O)_pR^c$, -$(CH_2)_n$-$S(=O)_pNR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NR^aS(=O)_pR^c$, -$(CH_2)_n$-arilo sustituido con 1-5 R^{10}, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-5 R^{10}, y -$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con 1-5 R^{10};
R^5, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, -$(CH_2)_n$-OR^b, =O, -$(CH_2)_nNH_2$, -$(CH_2)_nCN$, halógeno, alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_n$-$C(=O)OR^b$, -$(CH_2)_n$-OR^b, -$(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e, -$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e, y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;
R^6 se selecciona independientemente entre H, OH, =O, -$(CH_2)_nNH_2$, -$(CH_2)_nCN$, halógeno, alquilo C_{1-6}, -$(CH_2)_n$-

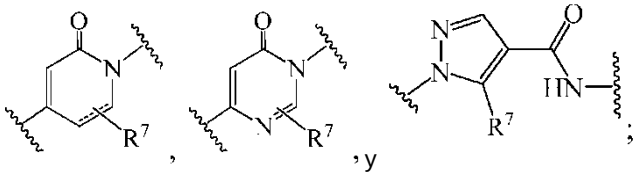
C(=O)OH, -$(CH_2)_n$-C(=O)Oalquilo C_{1-4}, -$(CH_2)_n$-Oalquilo C_{1-4}, -$(CH_2)_n$-carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e, -$(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e, y -$(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e; R^7 se selecciona independientemente entre H, CN, OR^b, halógeno, NR^aR^a y alquilo C_{1-3} sustituido con 0-5 R^e;

R^8 se selecciona independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, CN, cicloalquilo C_{3-6}, arilo y heterociclo de 5 a 6 miembros;
R^{10}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^aR^a$, $C(=O)OR^b$, -$(CH_2)_n$-OR^b, -$(CH_2)_n$-NR^aR^a, $C(=NOH)NH_2$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, arilo sustituido con 0-5 R^e, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R^e, -$(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

R^{11} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y arilo;
R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, -$(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y -$(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;
R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, -$(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y -$(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;
R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R^e;
R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-arilo, -$(CH_2)_n$-heterociclilo, CO_2H, -$(CH_2)_n$$OR^f$, SR^f y -$(CH_2)_n$$NR^fR^f$;
R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R^f y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};
n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2; y
q, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 1 y 2;
con la condición de que cuando q es 1, W es -C(O)NH; cuando q es 2; W es -NHC(O)- o $NHC(O)CH_2$.

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

L se selecciona independientemente entre



W se selecciona independientemente entre -C(O)NH, -NHC(O)- y -$NHC(O)CH_2$-;
R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-4}, OR^b y cicloalquilo C_{3-5};
como alternativa, dos grupos R^1 adyacentes forman un enlace;
R^3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5, alquenilo C^{2-4} sustituido con 1-5 R^5, alquinilo C_{2-4} sustituido con 1-5 R^5, -$(CH_2)_n$-CN, -$(CH_2)_n$-OR^b, -$(CH_2)_n$-$OC(=O)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-NR^aR^a, -$(CH_2)_n$-$C(=O)R^b$, -$(CH_2)_n$-$C(=O)OR^b$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)OR^b$, -$(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)R^b$, -$NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, -$NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$, -$S(=O)_pR^c$, -$S(=O)_pNR^aR^a$, -$NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, -$NR^aS(=O)_pR^c$, -$(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 1-5 R^5 y -$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R^5;
R^{3a} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};
como alternativa, R^{3a} y R^3 se toman juntos para formar un anillo carbocíclico C_{3-6} saturado, en el que el anillo carbocíclico está sustituido con R^{3c};
como alternativa, R^{3a} y R^{11} se toman juntos para formar un anillo heterocíclico que comprende átomos de carbono y 1-3 NR^{3b}, en el que el anillo heterocíclico está sustituido con R^{3c};
R^{3b} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5, -$(CH_2)_n$-$C(=O)R^b$, -$(CH_2)_n$-$C(=O)OR^b$, -$(CH_2)_n$-$C(=O)NR^aR^a$, -$(CH_2)_n$-$NHC(=O)OR^b$, -$(CH_2)_n$-$S(=O)_pR^c$, -$(CH_2)_n$-$S(=O)_pNR^aR^a$, -$(CR_dR_d)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 1-5 R^5, y -$(CR_dR_d)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R^5;
R^{3c} se selecciona independientemente entre H, NO_2, =O, halógeno y alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5;

R^4 se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 R^{10}, $-OR^b$, $-(CH_2)_n$-arilo sustituido con 1-5 R^{10}, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-5 R^{10}, y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con 1-5 R^{10};

R^5, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, $-(CH_2)_n-OR^b$, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halógeno, alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-OR^b$, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e, y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e; R^7 se selecciona independientemente entre H, OR^b, halógeno, NR^aR^a y alquilo C_{1-3};

R^{10}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^aR^a$, $C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, $C(=NOH)NH_2$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, arilo sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

R^{11} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y arilo;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

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

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

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

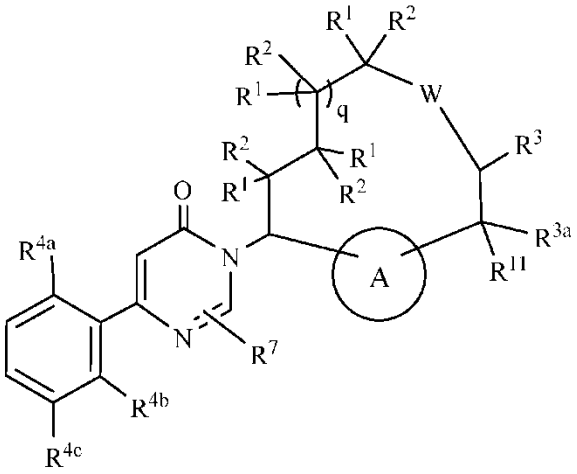
n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4;

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

q, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 1 y 2;

con la condición de que cuando q es 1, W es -C(O)NH; cuando q es 2; W es -NHC(O)- o $NHC(O)CH_2$.

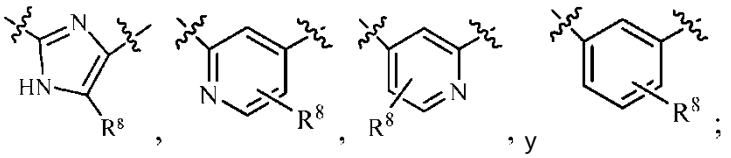
En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (II):



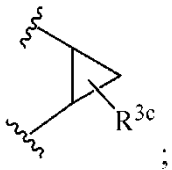
(II)

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

W se selecciona independientemente entre -C(O)NH, -NHC(O)- y $-NHC(O)CH_2$-; el anillo A se selecciona independientemente entre



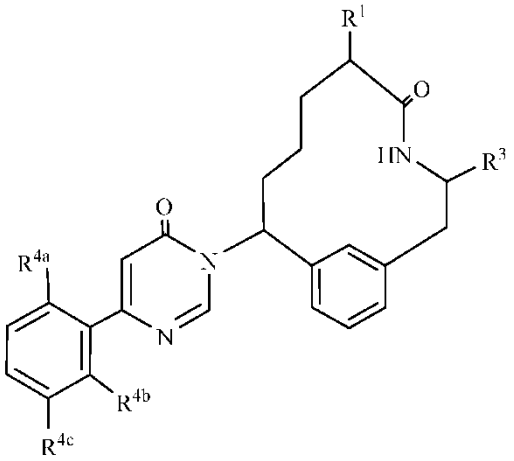
R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-4} y OH; como alternativa, dos grupos R^1 adyacentes forman un enlace;
R^3 se selecciona independientemente entre $-(CH_2)_n$-CN, $-(CH_2)_n$-OR^b, $-(CH_2)_n$-$OC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-NR^aR^a, $-(CH_2)_n$-$C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n$-$C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$;
R^{3a} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};
como alternativa, R^{3a} y R^3 se toman juntos para formar



;

como alternativa, R^{3a} y R^{11} se toman juntos para formar un anillo heterocíclico que comprende átomos de carbono y 1-3 NR^{3b}, en el que el anillo heterocíclico está sustituido con R^{3c};
R^{3b} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5, $-(CH_2)_n$-$C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n$-$C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$C(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-$NHC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n$-$S(=O)_pNR^aR^a$, $-(CR_dR_d)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 1-5 R^5, y $-(CR_dR_d)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R^5;
R^{3c} se selecciona independientemente entre H, =O y alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5;
R^{4a} se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, OCH_3, OCF_3, CH_3, $C(=O)CH_3$, CHF_2, CF_3, $C(CH_3)F_2$, $OCHF_2$, arilo, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclo de 4-6 miembros, en el que dicho arilo, cicloalquilo y heterociclo está opcionalmente sustituido con R^{10};
R^{4b} se selecciona independientemente entre H y halógeno;
R^{4c} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo y OCH_3;
R^5, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, $-(CH_2)_n$-OR^b, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halógeno, alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_n$-$C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-OR^b, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e, y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e; R^7 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3};
R^{10}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^aR^a$, $C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-OR^b, $-(CH_2)_n$-NR^aR^a, $C(=NOH)NH_2$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, arilo sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;
R^{11} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y arilo;
R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;
R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;
R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-arilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo, CO_2H, $-(CH_2)_nOR^f$, SR^f y $-(CH_2)_nNR^fR^f$;
R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R^f y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4};
n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2; y
q, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 1 y 2.

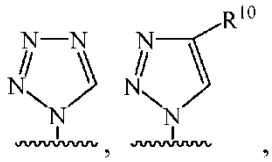
En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (III):

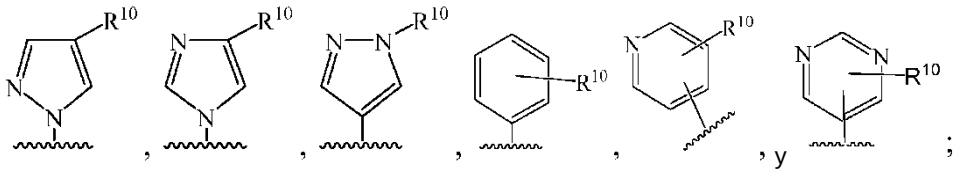


(III)

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo y tercer aspectos, en la que:

R^3 se selecciona independientemente entre $-(CH_2)_n$-CN, $-(CH_2)_n$-OR^b, $-(CH_2)_n$-$OC(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ y $-C(=O)NR^aR^a$;
R^{4a} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, OCF_3, CH_3, C(=O)alquilo C_{1-4}, C(=O)Oalquilo C_{1-4}, CHF_2, CF_3, CCH_3F_2, $OCHF_2$,





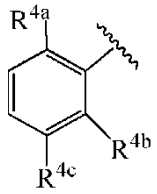
R^{4b} se selecciona independientemente entre H y F;
R^{4c} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo y OCH_3;

R^{10}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, $C(=O)NR^aR^a$, $C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-OR^b, $-(CH_2)_n$-NR^aR^a, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, arilo sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e.
R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

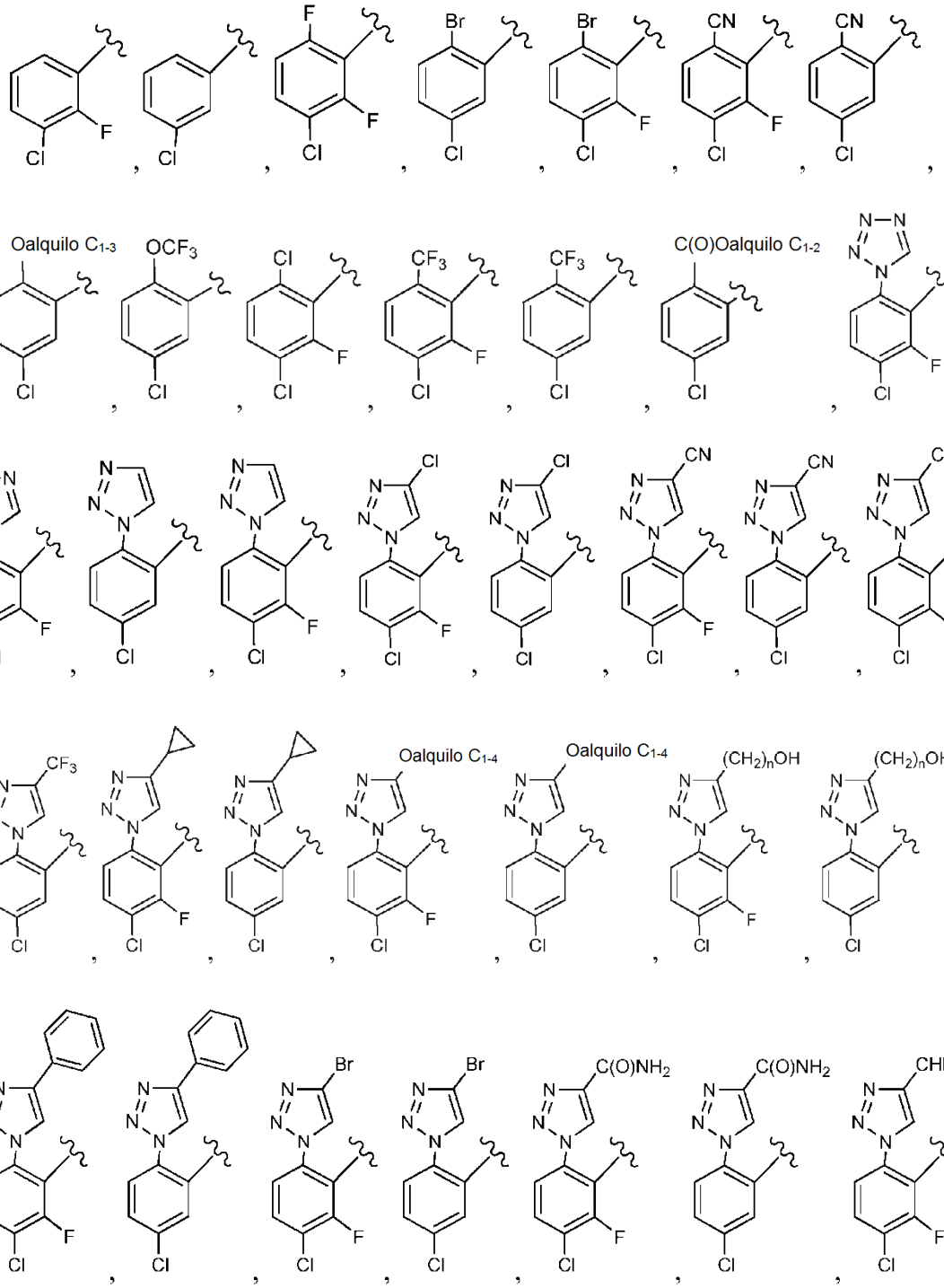
R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;
R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^f, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-arilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo, CO_2H, $-(CH_2)_nOR^f$, SR^f y $-(CH_2)_nNR^fR^f$;
R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; y
n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4.

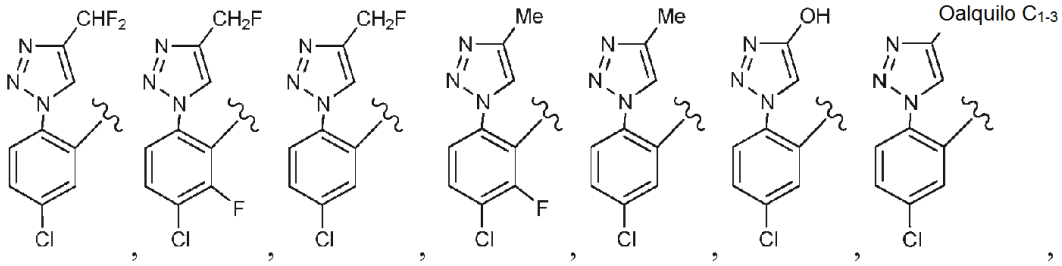
En un quinto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (III),
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo, tercero y cuarto aspectos, en la que:

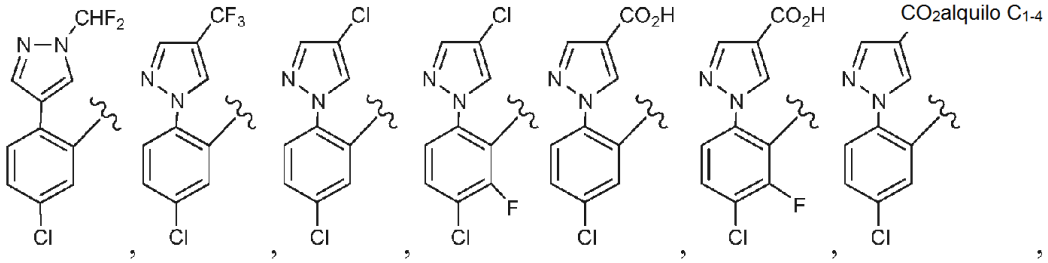
R^3 se selecciona independientemente entre $-(CH_2)_n$-CN, $-(CH_2)_n$-OR^b, $-(CH_2)_n$-$OC(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)OR^b$ y $-(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)OR^b$;

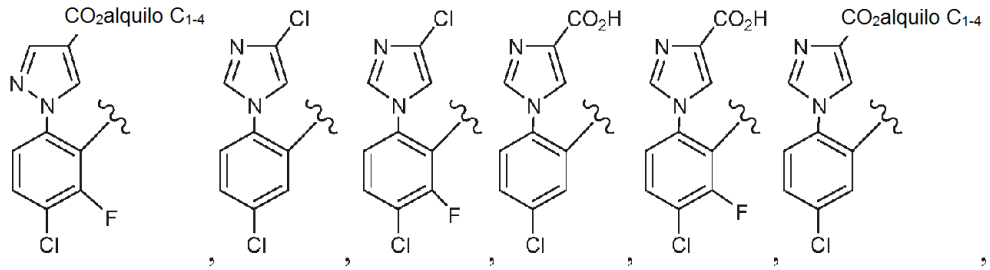


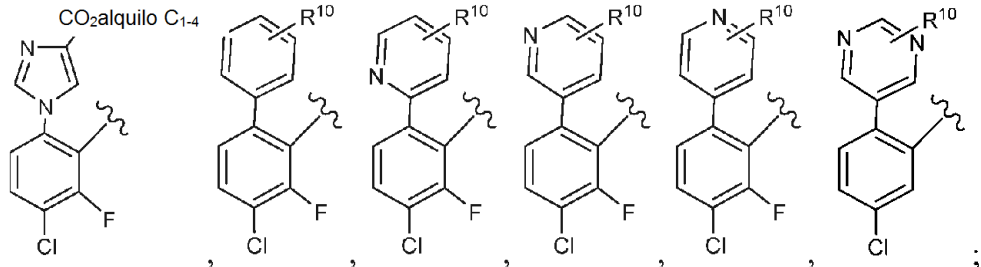
se selecciona independientemente entre









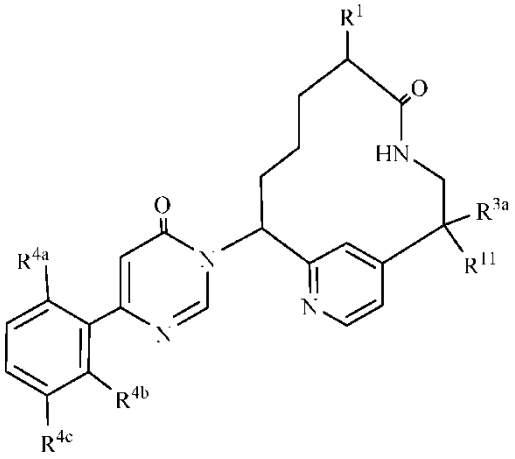


y ;

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

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

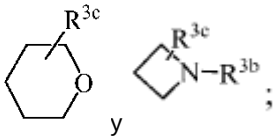
En un sexto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (IV):



(IV)

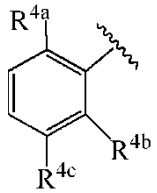
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo y tercer aspectos, en la que:

R^{3a} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};
como alternativa, R^{3a} y R^{11} se toman juntos para formar

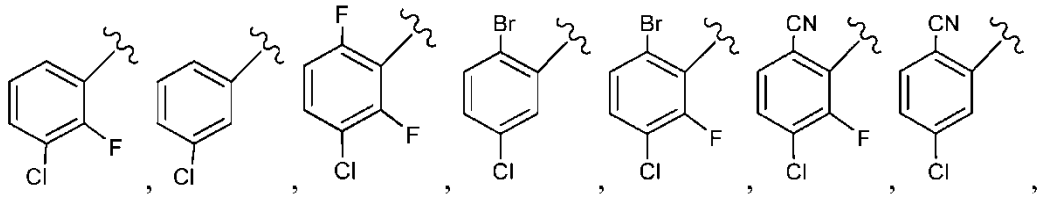


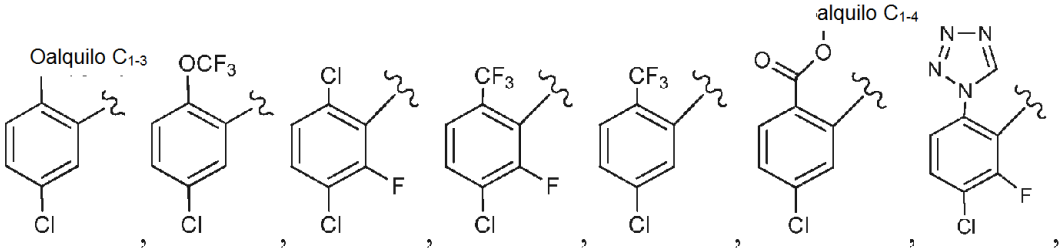
y

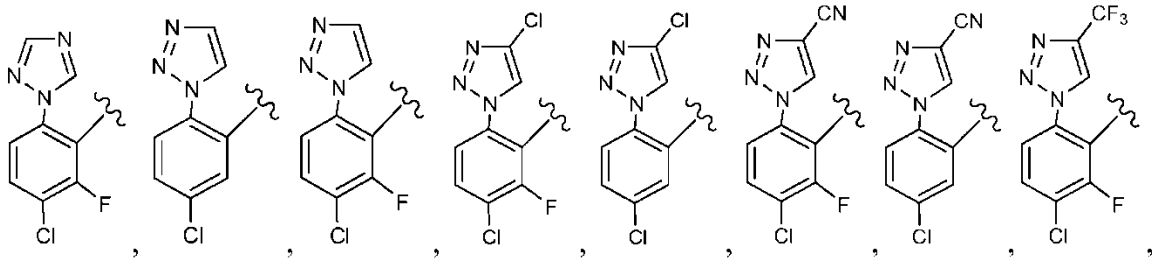
R^{3b} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5, $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^aR^a$ y $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^b$;
R^{3c} se selecciona independientemente entre H y =O;

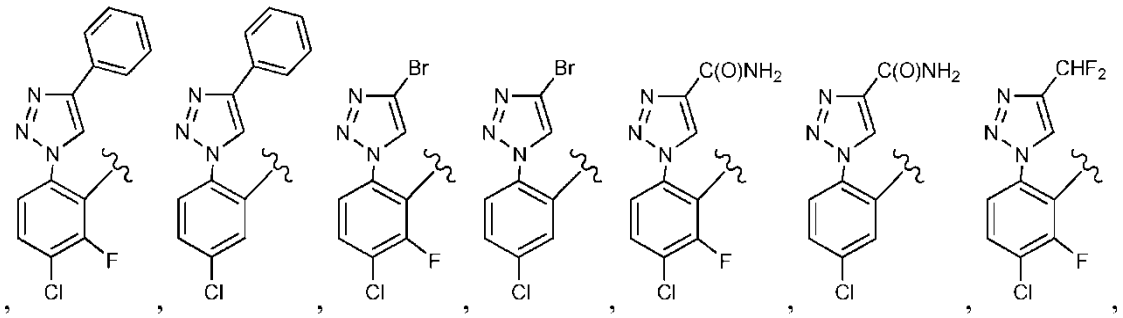


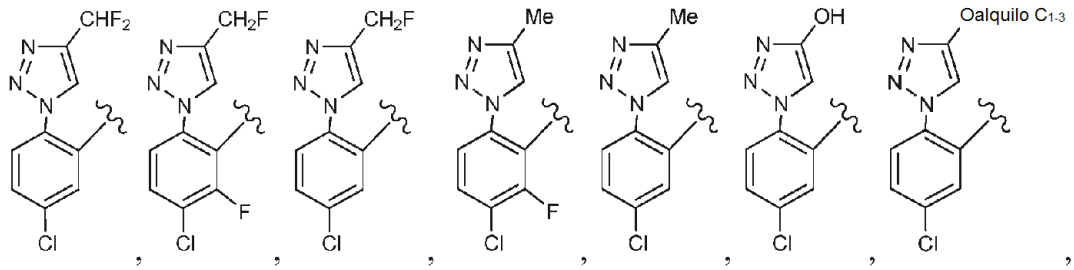
se selecciona independientemente entre

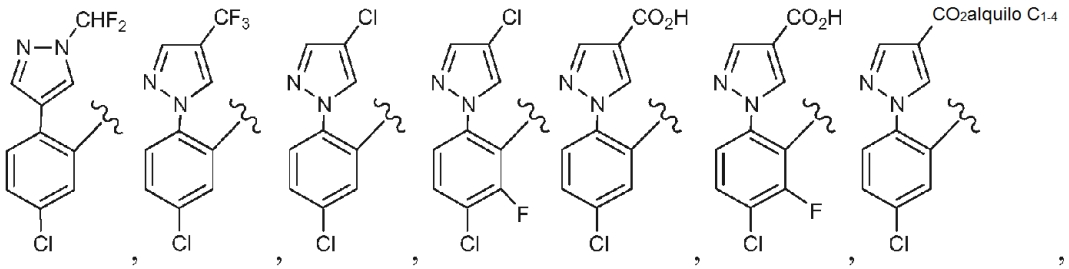


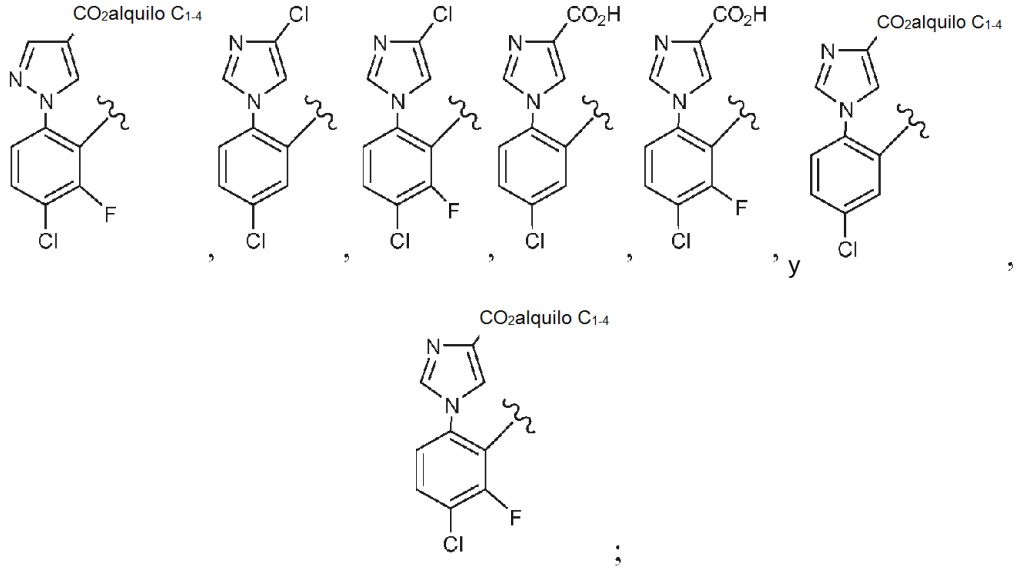



CN
CF3
Oalquilo C1-4
Oalquilo C1-4
(CH2)nOH
(CH2)nOH


Br
Br
C(O)NH2
C(O)NH2
CHF2


CHF2
CH2F
CH2F
Me
Me
OH
Oalquilo C1-3

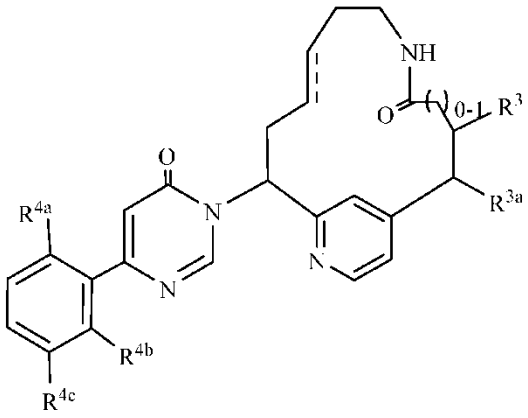

CHF2
CF3
Cl
Cl
CO2H
CO2H
CO2alquilo C1-4



R^{11} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y fenilo;
R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, -$(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y -$(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, -$(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y -$(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;
R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, alquilo C_{1-6}, haloalquilo, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, -$(CH_2)_n$-arilo, -$(CH_2)_n$-heterociclilo y CO_2H; y
n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2 y 3.

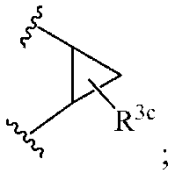
En un octavo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (VI),



(VI)

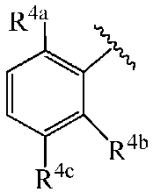
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo y tercer aspectos, en la que:

---- es un enlace opcional;
R^3 es H;
R^{3a} es H;
como alternativa, R^{3a} y R^3 se toman juntos para formar

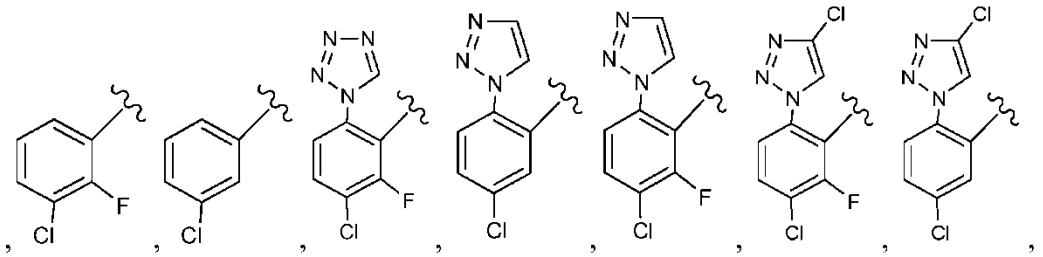


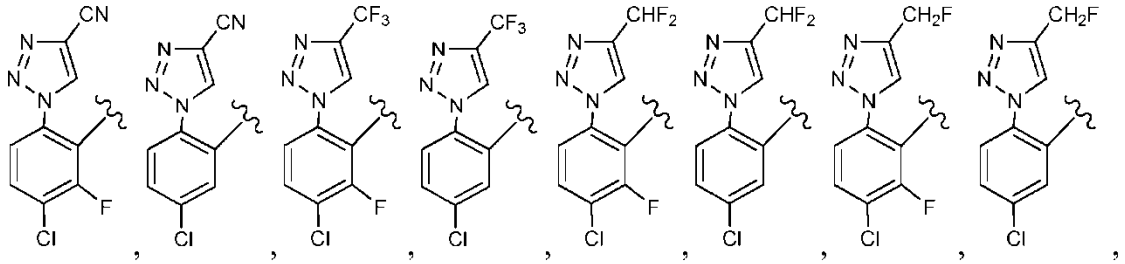
;

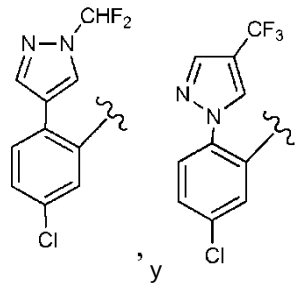
R^{3c} se selecciona independientemente entre H y =O; y



se selecciona independientemente entre







y .

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

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

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

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Ki para la calicreína plasmática ≤ 15 µM, usando los ensayos divulgados en el presente documento, preferentemente, valores de Ki ≤ 10 µM, más

preferentemente, valores de Ki ≤ 1,0 µM, incluso más preferentemente, valores de Ki ≤ 0,5 µM.

II. Otras realizaciones de la invención

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

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

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.

Se divulga también en el presente documento un proceso para producir un compuesto de la presente invención.

Se divulga también en el presente documento un intermedio para producir un compuesto de la presente invención.

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.

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

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

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 profilaxia de un trastorno tromboembólico.

Se divulga también en el presente documento el uso de un compuesto de la presente invención o 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 profilaxia de un trastorno tromboembólico.

En otra realización, la presente invención proporciona un primer y un segundo agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxia de un trastorno tromboembólico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre un inhibidor del factor Xa, tal como apixabán, rivaroxabán, betrixabán, edoxabán, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de 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, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofibán, 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.

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, ateroesclerosis, 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 producida por implantes. dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre queda expuesta a una superficie artificial que fomenta la trombosis.

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

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 profilaxia de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática.

La enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática incluye, 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.

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.

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 profilaxia de un trastorno tromboembólico.

La presente invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención, pueden 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. Asimismo, se entiende que, para describir una realización adicional, cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización.

III. QUÍMICA

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan tales isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del 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. Se describen los isómeros geométricos cis y trans (o *E* y *Z*) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del ámbito de la invención. Si así se desea, 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 "alquileno" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C_1 a C_{10}" o "alquilo C_{1-10}" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9 y C_{10}. Además, por ejemplo, "alquilo C_1 a C_6" o "alquilo C_1-C_6" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C_0" o "alquileno C_0", se pretende indicar un enlace directo.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C_2 a C_6" o "alquinilo C_{2-6}" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C_1 a C_6" o "alcoxi C_{1-6}" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "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 C_1 a C_6" o "haloalcoxi C_{1-6}", pretende incluir grupos haloalcoxi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6. 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 $-NH_2$.

La expresión "amino sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a los términos definidos más adelante que tienen el sufijo "amino" tales 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 precursor a través de un grupo carbonilo.

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

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

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

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

El término "aminosulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a $-SO_2NH_2$.

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

o tres grupos arilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El término "alquilcarbonilo" se refiere a un alquilo o alquilo sustituido enlazado a un carbonilo.

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

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

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. "Cicloalquilo C_3 a C_7" o "cicloalquilo C_{3-7}" pretende incluir grupos cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "resto carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo hidrocarburo estable, monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo,

ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano (decalina), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). Los carbociclos preferidos, salvo que se especifique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. 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.

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

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Hawley's Condensed Chemical Dictionary (13ª Ed.), Lewis, R. J., ed., J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C_6 o C_{10}" o "arilo C_{6-10}" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique otra cosa, "arilo", "arilo C_6 o C_{10}" o "arilo C_{6-10}" o "resto aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H y CO_2CH_3.

El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo, en el que dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H y CO_2CH_3.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo" o "anillo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico estable, monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye un grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo benceno. Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, N→O y $S(O)_p$, en el que p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo 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, azetidinilo, 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]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 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, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoílo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 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, tetrahidrofuranilo, 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 indicar un sistema de anillo heterocíclico de 9 o 10 miembros estable que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 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 de S y O en el heterociclo no sea mayor de 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, pirroílo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, N→O y S(O)p, en el que p es 0, 1 o 2).

Los anillos con puentes también están incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo puenteado aparece 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 puenteado, 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, esté dentro) del anillo. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por 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 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 el que está enlazado 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 los que el compuesto precursor se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.

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

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

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

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir compuestos de fórmula I por sí mismos. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos donde la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C_{1-6}, alquilbencilo C_{1-6}, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarboniloxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6} (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.

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

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

Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a los que se describen 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 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 sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

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

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
i-Pr	isopropilo
Bu	butilo
i-Bu	isobutilo
t-Bu	*terc*-butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc o BOC	*terc*-butiloxicarbonilo

Boc_2O	dicarbonato de di-*terc*-butilo
AcOH u HOAc	ácido acético
$AlCl_3$	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr_3	tribromuro de boro
BCl_3	tricloruro de boro
BEMP	2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo Burgess	metanimidato de 1-metoxi-N-trietilammoniosulfonilo
Cbz	carbobenciloxi
DCM o CH_2Cl_2	diclorometano
CH_3CN o ACN	acetonitrilo
$CDCl_3$	deutero-cloroformo
$CHCl_3$	cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
$Cu(OAc)_2$	acetato de cobre (II)
CuI	yoduro de cobre (I)
$CuSO_4$	sulfato de cobre (II)
Cy_2NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-di hidro-1,2-beniziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o	diisopropiletilamina
base de Hunig, DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(*R*)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)
Et_3N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et_2O	éter dietílico
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro (fenilmetilen)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico
Hex	hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H_2O_2	peróxido de hidrógeno
H_2SO_4	ácido sulfúrico
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
$InCl_3$	Cloruro de indio (III)
Reactivo de Jones	CrO_3 en H_2SO_4 acuoso, 2 M
K_2CO_3	carbonato potásico
K_2HPO_4	fosfato potásico dibásico
K_3PO_4	fosfato potásico tribásico

KOAc	acetato potásico
K_3PO_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_3CO_3	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na_3SO_3	sulfito sódico
Na_2SO_4	sulfato sódico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH_3	amoniaco
NH_4Cl	cloruro de amonio
NH_4OH	hidróxido de amonio
NH_4COOH	formiato amónico
NMM	N-metilmorfolina
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph_3PCl_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 tetra-n-butilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
$TMSCHN_2$	trimetilsilildiazometano
®T3P	anhídrido de ácido propano fosfónico
TRIS	tris (hidroximetil) aminometano
pTsOH	ácido p-toluenosulfónico

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

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, 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, 5ª 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, género masculino, hipertensión, diabetes mellitus, alteraciones lipídicas y obesidad.

Los agentes antitrombóticos también están indicados para la prevención secundaria, después de un episodio trombótico inicial. Por ejemplo, pacientes con mutaciones en el factor V (también 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).

Los agentes antitrombóticos también se administran para tratar las patologías (es decir, para detener su desarrollo) una vez que ya han comenzado. Por ejemplo, los pacientes que presentan trombosis venosa profunda son tratados con anticoagulantes (es decir, heparina, warfarina o LMWH) para prevenir el crecimiento adicional de la oclusión venosa. Con el paso del tiempo, estos agentes también provocan 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 utilizan ampliamente para la prevención primaria y secundaria (es decir, profilaxia o reducción del riesgo) de trastornos tromboembólicos, así como el tratamiento de un proceso trombótico ya existente. Los fármacos que inhiben la coagulación de la sangre, o anticoagulantes, son "agentes fundamentales para la prevención y el tratamiento de trastornos tromboembólicos" (Hirsh, J. *et al*., Blood, 105:453-463 (2005)).

Una forma alternativa de iniciar la coagulación es 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 prolilcarboxilpeptidasa 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, quininógeno/quinina, y otras rutas humorales y celulares (para una revisión, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, págs. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", Thrombosis and Hemorrhage, págs. 105-128 (1998)). La relevancia biológica del sistema de activación por contacto para las enfermedades tromboembólicas se confirma a través del fenotipo de ratones con deficiencia del factor XII. De manera más específica, 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 después 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 último 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. (Galiani, D., Trends Cardiovasc. Med., 10:198-204 (2000)).

Además de los mecanismos de activación por retroalimentación descritos anteriormente, la trombina activa al inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI, 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 ($FeCl_3$) (Rosen et al., Thromb. Haemost., 87:774-777 (2002); Wang et al., J. Thromb. Haemost., 3:695-702 (2005)). Asimismo, la deficiencia de factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de deficiencia completa de proteína C (Chan et al., Amer. J. Pathology, 158:469-479 (2001)). Asimismo, 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)). También se han desvelado pruebas de un efecto antitrombótico para inhibidores de molécula pequeña del factor XIa en la Publicación de Patente publicada de los Estados Unidos n.º 2004/0180855 A1. En conjunto, estos estudios sugieren que el uso como diana del factor XI reducirá la propensión a las enfermedades trombóticas y tromboembólicas.

Las pruebas genéticas indican que el factor XI no es necesario para una homeostasia normal, lo que implica que el mecanismo del factor XI tiene un perfil de seguridad superior en comparación con los mecanismos antitrombóticos de competición. A diferencia de la hemofilia A (deficiencia de factor VIII) o la hemofilia B (deficiencia de factor IX), las mutaciones 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. El sangrado posoperativo se produce principalmente en tejidos con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, la cavidad oral y el sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican 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)). 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)).

Asimismo, 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, 2ª 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, a dosis que preservaron la hemostasia. (Wong P.C. et al., American Heart Association Scientific Sessions, Resumen n.º 6118, 12-15 de noviembre de 2006; Schumacher, W. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis, 3 (Supl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., European Journal of Pharmacology, 167-174 (2007)). Asimismo, 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*.

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

Como se usa en este 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 este documento, "profilaxia" o "prevención" abarca 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. Las terapias de "profilaxia" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como prevenir una segunda aparición de la misma patología clínica, o una similar.

Como se usa en este documento, "reducción del riesgo" incluye terapias que reducen la frecuencia de desarrollar una patología clínica. De esta forma, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

"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.

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 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).

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

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para 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, ateroesclerosis, 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 producida por implantes. dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre queda expuesta a una superficie artificial que fomenta la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa, fibrilación auricular y trombosis a consecuencia de implantes y dispositivos médicos.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para la profilaxia 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, ateroesclerosis, 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 producida por implantes. dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre queda expuesta a una superficie artificial que fomenta la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para la profilaxia primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa y trombosis a consecuencia de implantes y dispositivos médicos.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para la profilaxia 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, ateroesclerosis, 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 producida por implantes. dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre queda expuesta a una superficie artificial que fomenta la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en un método para la profilaxia secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, fibrilación auricular y trombosis venosa.

El término "ictus", como se usa en el presente documento, se refiere 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 reoclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria percutánea transluminal). Los trastornos tromboembólicos pueden surgir a causa de afecciones que incluyen, pero sin limitación, 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, hipertensión, trastornos lipídicos y 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.

Análogamente, 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 habituales asociados con la trombosis en varones son los cánceres de próstata, colorrectal, de cerebro y de pulmón y, en mujeres, los cánceres de mama, ovario y 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, presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) terapias quirúrgicas y anticáncer incluyendo quimioterapia y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por tanto, en la práctica clínica es frecuente administrar heparina o heparina de bajo peso molecular a los pacientes que tienen tumores avanzados para prevenir los trastornos tromboembólicos. Para estas indicaciones, la FDA ha aprobado una serie de preparaciones de heparina de bajo peso molecular.

Principalmente, hay tres situaciones clínicas cuando se 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, trombina, quimotripsina o tripsina, puede determinarse usando una serina proteasa relevante purificada, respectivamente y un sustrato sintético adecuado. Se midió la velocidad de la hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorigénico 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 metilcumarina), 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, refludán (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 refludán. Las determinaciones se efectuaron usando factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración final de ensayo de 20-100 nM y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefafluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0,0004-0,0005 M.

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

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

Las determinaciones de calicreína plasmática se efectuaron en tampón de fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro de sodio 0,1-0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se efectuaron usando calicreína plasmática humana purificada (Enzyme Research Laboratories) a una concentración final de ensayo de 200 pM y el

sustrato sintético S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) a una concentración de 0,00008-0,0004 M.

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

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

$$(V_{máx}*S)/(K_m+S)$$

$(v_o-v_s)/v_s = I/(K_i*(1 + S/K_m))$ para un inhibidor competitivo con un sitio de unión; o
$v_s/v_o = A + ((B-A)/(1 + (CI_{50}/(I))^n))$; y
$K_i = CI_{50}/(1 + S/K_m)$ para un inhibidor competitivo

en donde:

v_o es la velocidad del control en ausencia de inhibidor;
v_s es la velocidad en presencia de inhibidor;
$V_{máx}$ 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
K_m es la constante de Michaelis para el sustrato.

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

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

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

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

El tiempo de protrombina (PT) se determina usando tromboplastina (tromboplastina C Plus o Innovin®, Dade-Behring, Illinois) siguiendo las instrucciones en el prospecto adjunto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se añade tromboplastina (0,1 ml) al plasma para que se inicie la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade tromboplastina hasta que se detecta un coágulo.

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.

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.

Los ejemplos representados divulgados a continuación se probaron en el ensayo de factor XIa descrito anteriormente y se observó que tenían actividad inhibidora del factor XIa. Se observó un intervalo de actividad inhibidora de factor XIa (valores de Ki) de ≤ 10 μM (10000 nM).

B. Ensayos *in vivo*

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

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

El modelo de conejo ECAT, descrito por Wong et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 295:212-218 (2000)), se puede usar en este estudio. 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 DE_{50} (dosis que aumentó el flujo carotídeo medio a lo largo de 90 min al 50 % del control) de los compuestos se estiman mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de $E_{máx}$ sigmoidal de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

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

El modelo de conejo con derivación AV, descrito por Wong et al. (Wong, P.C. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 292:351-357 (2000)), se puede usar en este estudio. 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 DI_{50} (dosis que produce una inhibición del 50 % de la formación de trombos) se estiman mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de $E_{máx}$ sigmoidal de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

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

La capacidad de los compuestos de la presente invención para reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo, como se observa durante los procedimientos cardiovasculares con bomba,

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

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como inhibidores de serina proteasas adicionales, de manera destacable, trombina humana, calicreína plasmática humana y plasmina humana. Debido a su actividad inhibidora, estos compuestos están indicados para su uso en la prevención o el tratamiento de reacciones fisiológicas, incluyendo la coagulación 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 (incluyendo cada una 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.

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. Asimismo, la formulación puede desarrollarse para el suministro intramuscular y subcutáneo que garantice 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 colectivamente en el presente documento como transportadores farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y 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 e inerte como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes de fármaco activo puede combinarse con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable e inerte como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

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 se pueden formar a partir de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también a polímeros adecuados como vehículos farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamidafenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoílo. Asimismo, 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.

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.

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.

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.

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

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

En los casos donde los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, de manera orientativa, una dosis diaria puede ser normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 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. Asimismo, 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 precondicionamiento 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, tirofibán, eptifibatida, abciximab, melagatrán, ximelagatrán, disulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa o una combinación de los mismos.

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 la renina (aliskiren) e inhibidores de la vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado entre inhibidores de IKur, un anticoagulante seleccionado entre inhibidores de trombina, activadores de antitrombina-III, activadores de cofactor II de heparina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de calicreína, antagonistas del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VII a, 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 $P2Y_1$, antagonistas de $P2Y_{12}$, 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, droxicam, 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 las plaquetas incluyen antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, tirofibán, 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 sildenafilo), antagonistas del receptor 1 activado por proteasas (PAR-1) (por ejemplo, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831) y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de

los mismos.

Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, son antagonistas del receptor de ADP (adenosín difosfato), preferentemente, antagonistas de los receptores purinérgicos $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$, prefiriéndose especialmente $P2Y_{12}$. Los antagonistas del receptor $P2Y_{12}$ 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 a-aminoborónico de la lisina, ornitina, arginina, homoarginina y los correspondientes análogos de isotiouronio 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.

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, inhibidores de los factores IXa, Xa y XIa, inhibidores de PAI (es decir, inactivadores de los inhibidores del activador de plasminógeno tisular), inhibidores de TAFI activado, inhibidores de alfa-2-antiplasmina y complejo activador de plasminógeno estreptocinasa anisoilado, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término anistreplasa, como se usa en el presente documento, se refiere al complejo activador de plasminógeno estreptocinasa anisoilado, 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 hacer referencia a urocinasa de cadena tanto dual como sencilla, citándose esta última también como prourocinasa.

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

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo, 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 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, 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, podría llegarse a la conclusión de que estaba presente el factor XIa.

Los compuestos extremadamente fuertes y selectivos de la presente invención, los que tienen valores de K_i menores o iguales a 0,001 µM frente a la proteasa diana y mayores o iguales a 0,1 µM contra las otras proteasas, también pueden usarse en ensayos diagnósticos que implican la cuantificación de la trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o la calicreína plasmática en muestras de suero. Por ejemplo, puede determinarse la cantidad de factor XIa en muestras de suero mediante la cuidadosa titulación de la actividad de proteasa en presencia del sustrato cromogénico relevante, S2366, con un fuerte inhibidor del factor XIa de la presente invención.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en este documento, se entiende que un artículo de fabricación incluye, 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 citada normalmente será determinada por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la Oficina federal estadounidense de alimentos y fármacos). Preferentemente, el prospecto enumera específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, 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 a modo de ejemplo 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 química orgánica (Maffrand, J.P. et al., Heterocycles, 16(1):35-37 (1981)). A continuación se describen esquemas sintéticos 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.

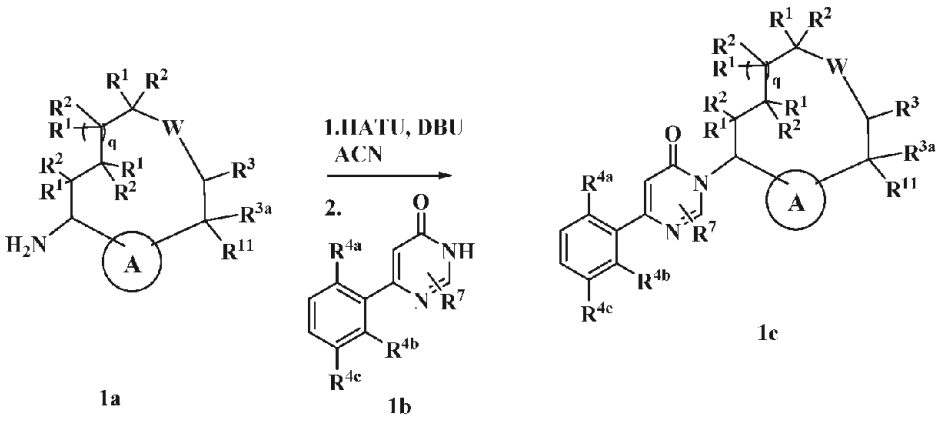
Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de intermedios y ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse por técnicas conocidas por un 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 sintéticos 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 técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

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

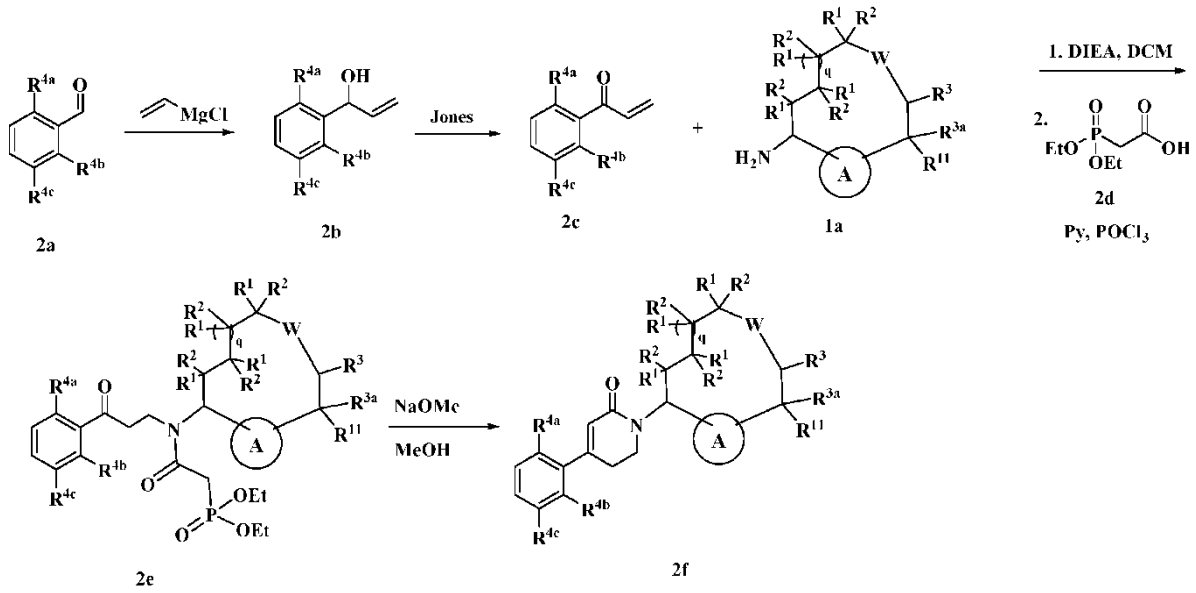
Los compuestos de pirimidinona **1c** representativos de esta invención pueden prepararse como se describe Esquema 1. Usando un procedimiento modificado descrito por Xiao (Organic Letters, 11:1421 (2009)), los derivados de pirimidin-4-ol adecuadamente sustituidos **1b** pueden acoplarse con una amina macrocíclica adecuadamente sustituida 1a en presencia de HATU y DBU, en un disolvente tal como CH_3CN para proporcionar los compuestos de pirimidinona **1c**.

Esquema 1



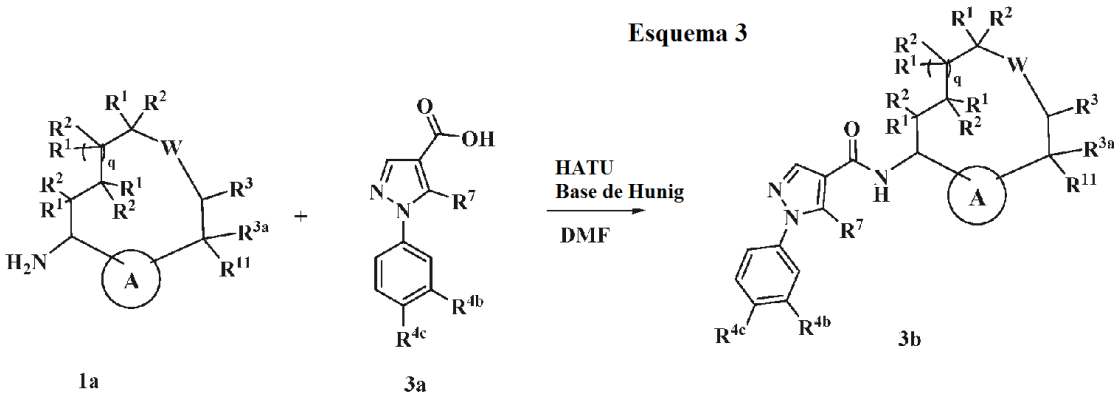
Los compuestos de dihidropiridina representativos **2f** de esta invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema 2. Partiendo del aldehído **2a**, la adición de Grignard de vinilo (que produce el alcohol alílico **2b**), seguido de oxidación da las vinil cetonas **2c**. La adición de Michael de una amina macrocíclica adecuadamente sustituida 1a, seguido de acilación con **2d** proporcionan los compuestos **2e**, que tras ciclación con una base, proporciona la dihidropiridona **2f**.

Esquema 2



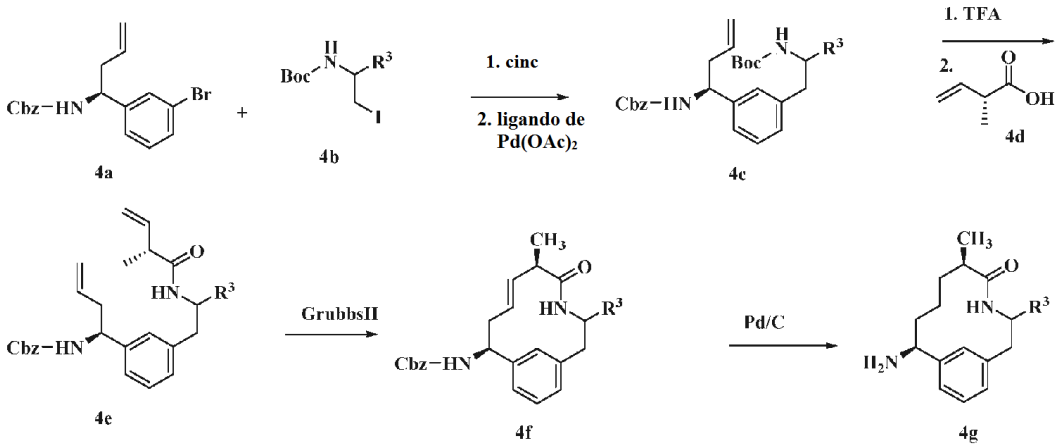
Los compuestos de azol representativos **3b** de esta invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema 3 acoplando los intermedios **3a** y una amina macrocíclica adecuadamente sustituida **1a** usando HATU y base de Hunig en DMF.

Esquema 3



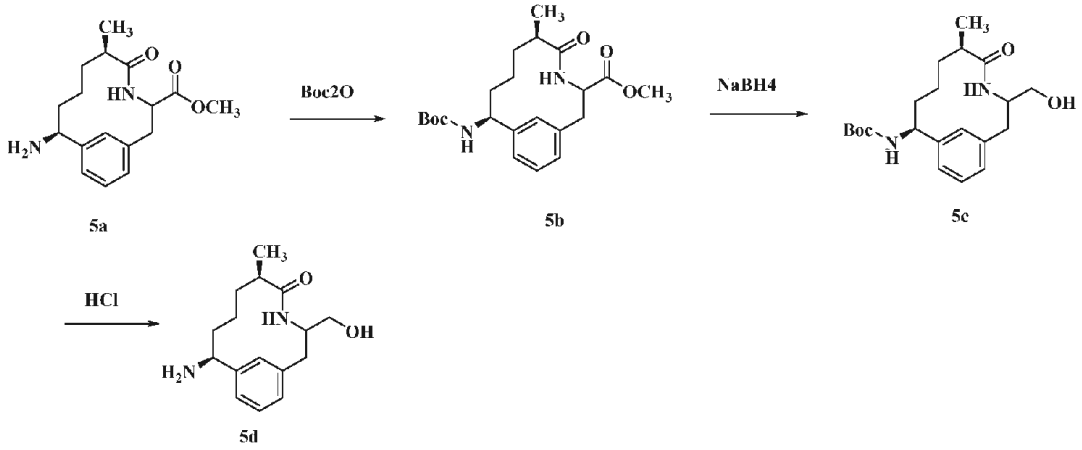
La amina macrocíclica representativa 4g de esta invención puede prepararse como se muestra en el Esquema 4. Partiendo de 4a, acoplando con 4b usando la reacción de Nigeishi para dar 4c. Acoplando 4c con 4d usando T3P para dar 4e que pasa a través de la condición de Grubbs II para formar el macrociclo 4f. Después, el doble enlace y el grupo protector Cbz pueden retirarse en condiciones de hidrogenación para proporcionar la amina macrocíclica 4g.

Esquema 4

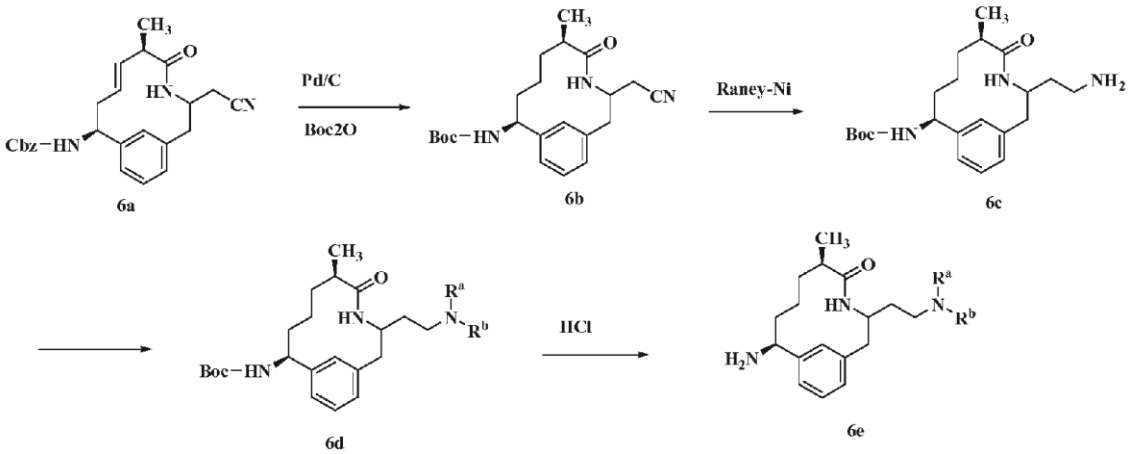


En algunos casos, el grupo R^3 en la amina macrocíclica puede funcionalizarse adicionalmente. En los Esquemas 5 y 6 se muestran ejemplos.

Esquema 5



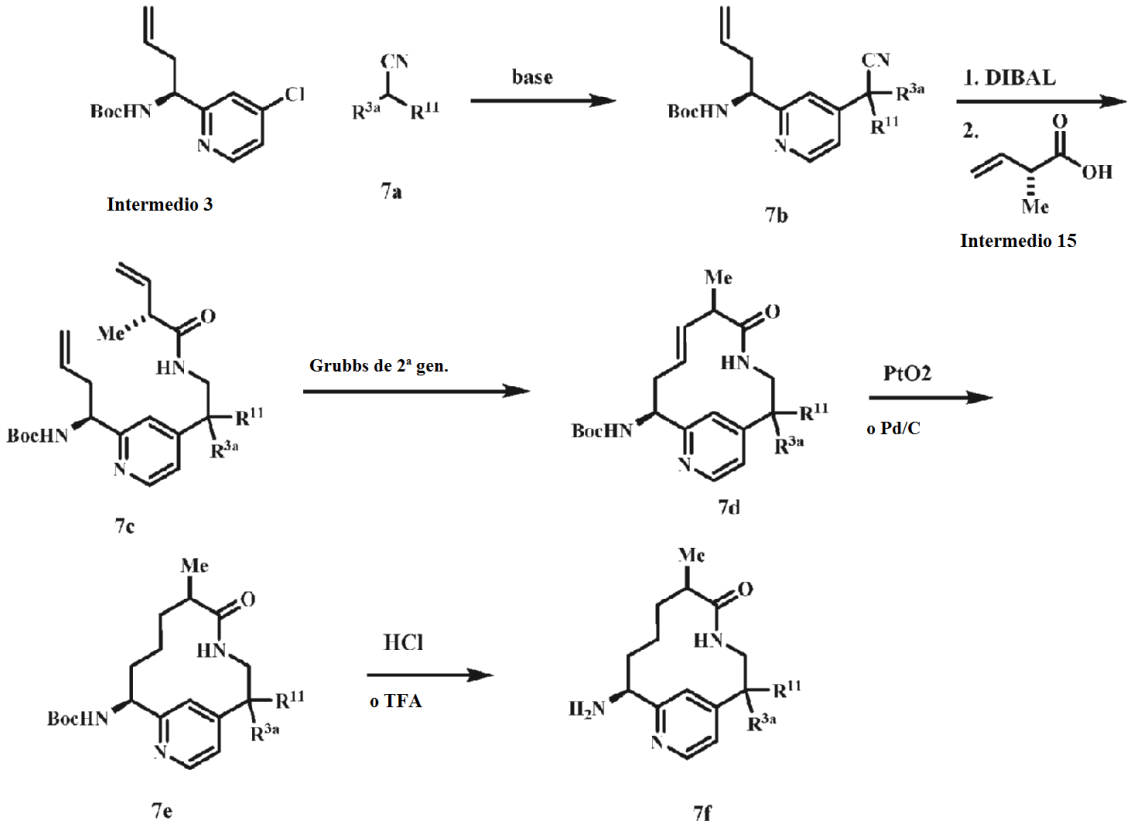
Esquema 6



Los intermedios para la preparación de compuestos de la presente invención correspondientes a 7f pueden

prepararse de acuerdo con el Esquema 7. Se hace reaccionar cloropiridina (Intermedio 3) con el anión de un nitrilo adecuado para producir 7b. El nitrilo 7b se reduce con DIBAL y la amina resultante se acila con el Intermedio 15, para formar el dieno 7c. La metátesis de cierre de anillo se consigue bajo la acción de catalizador Grubbs de 2ª generación para producir el macrociclo 7d. El doble enlace de 7d puede reducirse usando PtO2 o Pd/C para dar 7e. El grupo protector Boc pueden retirarse en HCl o TFA.

Esquema 7



La purificación de intermedios y productos finales se realizó a través de cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó usando cartuchos de SiO_2 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 realizó usando columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,1 % de TFA) y Disolvente B (10 % de agua, 90 % de MeOH, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (90 % de agua, ACN al 10 %, 0,1 % de TFA) y Disolvente B (10 % de agua, ACN al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (98 % de agua, ACN al 2 %, 0,05 % de TFA) y Disolvente B (98 % de ACN, 2 % de agua, TFA al 0,05 %, UV 220 nm) (o) Sunfire Prep C18 OBD 5u, 30 x 100 mm, gradiente de 25 min de B al 0-100 %. A = 90:10:0,1 de H_2O/ACN/TFA. B = 90:10:0,1 de ACN/H_2O/TFA

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

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

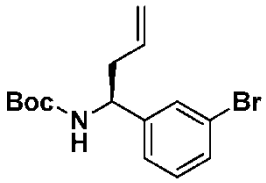
Método B: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75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

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

Método X: columna Zorbax SB C18 (4,6 x 75 mm). Se usó elusión en gradiente (2,5 ml/min) de 0-100 % de Disolvente B durante 8 min y después 100 % de Disolvente B durante 2 min. El Disolvente A es (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,02 % de H_3PO_4) y el Disolvente B es (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0,02 % de H_3PO_4, UV 220 nm).

Ejemplos

Intermedio 1. Preparación de *N*-[(1S)-1-(3-Bromofenil)but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo.



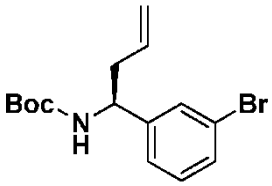
1A. Preparación de (*R*)-*N*-[(1E)-(3-Bromofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida.

A 3-bromobenzaldehído (7,8 g, 42,2 mmol) se añadió (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,11 g, 42,2 mmol), Cs_2CO_3 (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 (Na_2SO_4), 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 ámbar. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 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 $(M+H)^+$.

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

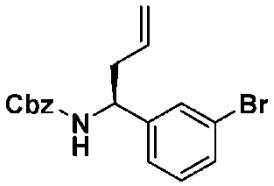
A (*R*)-N-[(1E)-(3-bromofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (11,8 g, 40,9 mmol) en THF (190 ml), en un matraz de 3 bocas, enfriado a 0 °C, se añadió bromuro de alilo (3,90 ml, 45,0 mmol) e In (6,58 g, 57,3 mmol). Después de agitar a ta durante 18 h, la reacción se calentó a 50 °C durante 6 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 y 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 $MgSO_4$, 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 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

1C. Preparación de *N*-[(1S)-1-(3-Bromofenil)but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo.



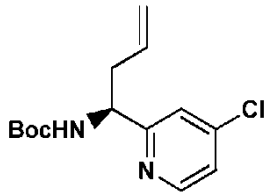
A (*R*)-*N*-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (9,6 g, 29,1 mmol) en MeOH (300 ml) se le añadió HCl conc. (4 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM (300 ml), se enfrió a 0 °C y después se añadieron TEA (16,20 ml, 116 mmol) y Boc_2O (6,75 ml, 29,1 mmol) en DCM (20 ml). Después de 18 h, se añadió más cantidad de Boc_2O (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 (Na_2SO_4), 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 *terc*-butilo (7,3 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z:* 326,08 $(M+H)^+$.

Intermedio 2. Preparación de (S)-(1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo.



En un matraz de fondo redondo se añadió (1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo, (5 g, 15,33 mmol), dioxano (10 ml) y HCl 4 N (7,66 ml, 30,7 mmol) en dioxano. La reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró y se secó. Al residuo se añadió CH_2Cl_2 (30 ml), base de Hunig (8,03 ml, 46,0 mmol) y Cbz-Cl (2,188 ml, 15,33 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. Después, la reacción se diluyó con CH_2Cl_2(50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0-100 % de EtOAc/Hex) para dar (1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo (5,03 g, 13,96 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 360,0 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 - 7,30 (m, 7H), 7,22 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 5,67 (ddt, J = 17,1, 10,1, 7,0 Hz, 1H), 5,21 - 5,05 (m, 5H), 4,79 (s a, 1H), 2,65 - 2,39 (m, 2H).

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



3A. 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 añadió secuencialmente $CuSO_4$ (2,481 g, 15,54 mmol) y 4-cloropicolinaldehído [1,0 g, 7,06 mmol, preparado de acuerdo con un método modificado al descrito por Negi (Synthesis, 991 (1996))]. La suspensión 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 dio un 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-[(1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (1,31 g) en forma de un aceite transparente de color amarillo. EM (IEN) m/z: 245,0 $(M+H)^+$.

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

A una mezcla enfriada (0-5 °C) de $InCl_3$ (13,56 g, 61,3 mmol) en THF (170 ml) se añadió gota a gota durante 30 min bromuro de alilmagnesio (1 M en Et_2O) (62 ml, 61,3 mmol). La reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h a ta, se añadió una solución de 4-cloro-2-[(E)-2-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etenil]piridina (10 g, 40,9 mmol) en EtOH (170 ml) a la mezcla de reacción. Después de 2-3 h, la reacción se concentró al vacío a 50-55 ºC. 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 Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar (*R*)-N-[(1S)-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.

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

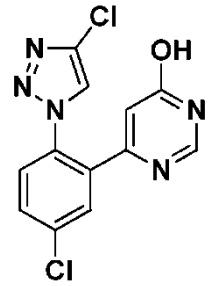
Se disolvió (R)-N-[(1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (75 g, 261 mmol) en MeOH (1500 ml). Se añadió HCl 6 N (750 ml, 4,5 mol). La reacción se agitó a ta durante 2-3 h y después se concentró. El residuo se diluyó con agua (2 l), se lavó con EtOAc (500 ml). La capa acuosa se basificó con una solución sat. de Na_2CO_3, después se extrajo en EtOAc (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 1 l) y salmuera (1 x 1 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío a 50-55 °C para dar (1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-amina (43 g, 90 %) que se usó sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 183,2 (M+H)+.

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

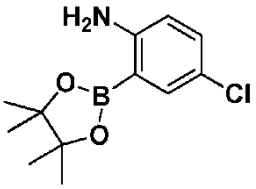
Se disolvió (1S)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-amina (42 g, 230 mmol) en DCM (420 ml), se añadió Et_3N (32,1 ml, 230 mmol), seguido de la adición gota a gota de BOC_2O (53,4 ml, 230 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2-3 h. La reacción se diluyó con exceso de DCM (1 l), se lavó con agua (1 x 500 ml) y salmuera (1 x 500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, 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 *terc*-butilo (61 g,

86 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) m/z: 283,2 (M+H)+. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) 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).

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

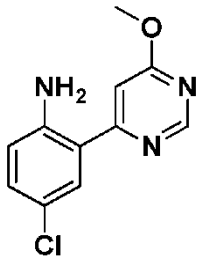


5A. Preparación de 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina.



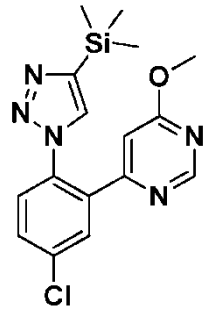
En un vial de microondas de 20 ml se añadió 2-bromo-4-cloroanilina (3 g, 14,53 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,53 g, 21,80 mmol), KOAc (3,66 g, 37,3 mmol), aducto de $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (0,32 g, 0,44 mmol) y DMSO (9 ml). La suspensión resultante se purgó con N_2, se tapó y se calentó a 80 ºC durante 22 h. La reacción se enfrió a ta. Se añadió agua para disolver las sales, después la reacción se filtró. El sólido restante se suspendió en DCM y el sólido insoluble se filtró. El filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía de fase normal para dar 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,15 g, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 172,3 (M-C_6H_{10}+H)+. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

5B. Preparación de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina.



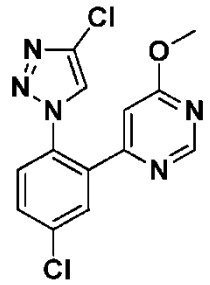
Un MFR que contenía 4-cloro-6-metoxipirimidina (3,13 g, 21,62 mmol), 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (7,31 g, 21,62 mmol), Na_2CO_3 (2,29 g, 21,62 mmol), DME (86 ml), EtOH (10,81 ml) y agua (10,81 ml) se equipó con un condensador. La mezcla se purgó con Ar durante varios min, después se añadió aducto de $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (1,77 g, 2,16 mmol). La reacción se calentó a 90 ºC 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 ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,89 (s a, 2H), 4,03 (s, 3H).

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



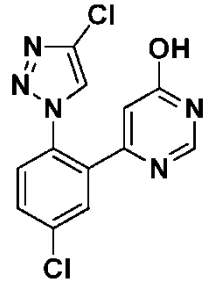
A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1,5 g, 6,36 mmol) en ACN (90 ml) a 0 °C, se le añadió nitrito de 3-metilbutilo (1,28 ml, 9,55 mmol), seguido de la adición gota a gota de $TMSN_3$ (1,26 ml, 9,55 mmol). Se observó desprendimiento de gas. Después de 10 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h, se añadieron etiniltrimetilsilano (2,72 ml, 19,09 mmol) y Cu_2O (0,09 g, 0,64 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h más. La reacción se repartió en EtOAc y NH_4Cl sat. y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (2,13 g, 5,92 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z: 360,3 (M+H)+. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 6,20 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 0,32 - 0,28 (m, 9H).

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



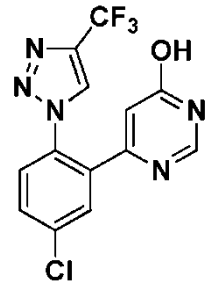
A una solución de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (1,56 g, 4,33 mmol) en ACN (28,9 ml), se le añadieron NCS (2,03 g, 15,17 mmol) y gel de sílice (6,51 g, 108 mmol). La reacción se agitó a 80 ºC durante 1 h. Después, la reacción se filtró para retirar el 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 ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

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

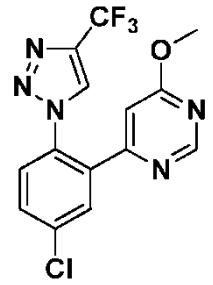


A una solución de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (900 mg, 2,79 mmol) en AcOH (6 ml) se añadió HBr ac. al 48 % (3 ml, 26,5 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad y después se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y después, el residuo se purificó por cromatografía de fase normal para dar un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en Et_2O, se filtró y se lavó con Et_2O para dar 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol (610 mg, rendimiento del 70,9 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z:* 308,3 (M+H)+. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

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

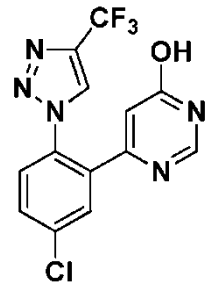


6A. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina.



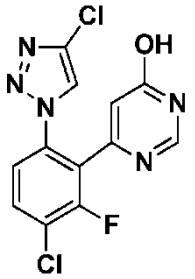
A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1,0 g, 4,24 mmol) en ACN (60,6 ml) a 0 °C se añadió nitrito de 3-metilbutilo (0,86 ml, 6,36 mmol), seguido de la adición gota a gota de $TMSN_3$ (0,84 ml, 6,36 mmol). Se observó desprendimiento de gas. Después de 10 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 2 h, se añadió Cu_2O (61 mg, 0,42 mmol), seguido de un burbujeo lento de gas de 3,3,3-trifluoroprop-1-ina durante un periodo de 5 min. Después de 10 min más, la reacción se repartió entre DCM y NH_4Cl sat. y después las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-{5-cloro-2-[4-(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, $CDCl_3$) 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 ^{19}F (376 MHz, $CDCl_3$) δ -61,10 (s).

6B. 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 añadió HBr ac. al 48 % (5 ml, 44,2 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad y después se repartió entre EtOAc y $NaHCO_3$ sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con $NaHCO_3$ sat., salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se redujo al vacío hasta que empezó a formarse un poco de sólido. La suspensión resultante se trituró con Et_2O. El sólido se filtró y se lavó con Et_2O 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, CD_3OD) 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 ^{19}F (376 MHz, CD_3OD) δ -62,61 (s).

Intermedio 7. Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol.



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

A una suspensión de 4-cloro-3-fluoroanilina (10,67 g, 73,3 mmol) y Na_2CO_3 (24,5 g, 125 mmol) en Et_2O (300 ml) a -10 °C en una atmósfera de N_2, se le añadió gota a gota TFAA (12,23 ml, 88 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta y después se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (300 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con hielo-agua, $NaHCO_3$ ac. al 10 % y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se obtuvo un sólido de color amarillo pálido como N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (17 g, rendimiento del 96 %). EM (IEN) m/z: 242,1 (M+H)+.

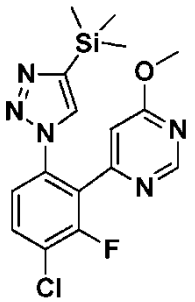
7B. Preparación de ácido (6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)borónico.

A una solución incolora y transparente enfriada (-78 °C) de N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (5 g, 20,70 mmol) en THF (69,0 ml) se añadió gota a gota BuLi 2,5 M en hexano (16,56 ml, 41,4 mmol) durante 15 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -60 °C. La solución transparente de color amarillo resultante se agitó a -78 °C durante 10 min, después la reacción se dejó calentar a -50 °C durante 1 h. LA solución de color pardo transparente resultante se enfrió a -78 °C y después se añadió gota a gota $B(O\text{-}iPr)_3$ (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)+.

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

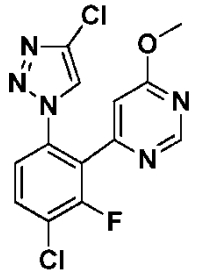
La reacción se hizo en un frasco de presión de 350 ml. Una solución de 4-cloro-6-metoxipirimidina (1,784 g, 12,34 mmol), ácido (6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)borónico (3,3 g, 12,34 mmol) en tolueno (25 ml) y EtOH (25 ml) se purgó con N_2 durante varios min. Se añadieron DIEA (4,31 ml, 24,68 mmol), seguido de $Pd(Ph_3P)_4$ (1,426 g, 1,234 mmol). El matraz se tapó y la reacción se calentó 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)+.

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



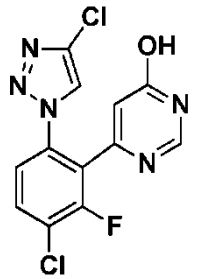
A una solución transparente de color amarillo enfriada (0 °C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2,1 g, 8,28 mmol) en ACN (118 ml) se añadió nitrito de isoamilo (1,67 ml, 12,42 mmol), seguido de la adición gota a gota de $TMSN_3$ (1,63 ml, 12,42 mmol). Después de 10 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 2 h, se añadieron etiniltrimetilsilano (3,54 ml, 24,84 mmol) y Cu_2O (0,118 g, 0,83 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción después se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl sat., salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (2,71 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) m/z: 378,1 (M+H)+.

7E. Preparación de 4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina.



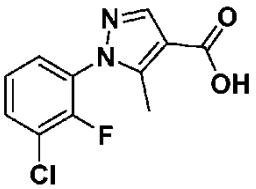
En un MFR equipado con una barra de agitación y un condensador se añadió 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (2,71 g, 7,17 mmol), NCS (3,35 g, 25,1 mmol) y gel de sílice (10,77 g, 179 mmol), seguido de ACN (47,8 ml). La reacción se calentó a 80 °C 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 $NaHCO_3$ 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 ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

7F. Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol.



Una solución transparente de color amarillo de 4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (1,05 g, 3,09 mmol) en HOAc (15,43 ml) y HBr ac. al 48 % (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 $NaHCO_3$ sat. (2 x) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Al residuo se añadió Et_2O (10 ml) y la suspensión resultante se sometió a ultrasonidos y después se filtró. El sólido se aclaró con Et_2O (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 ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) 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).

Intermedio 11. Preparación de ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.



11A. Preparación de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

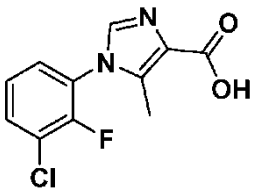
Una solución de 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de etilo (0,517 g, 2,79 mmol), clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (0,500 g, 2,54 mmol) en EtOH (2,54 ml) y TEA (0,707 ml, 5,08 mmol) se agitó a ta. Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía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

Intermedio 11. Preparación de ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

A una solución de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (50 mg, 0,177 mmol) en MeOH

(0,884 ml) se añadió NaOH 1 N (acuoso) (1,061 ml, 1,061 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C en un vial cerrado herméticamente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. Después, el residuo se repartió entre HCl 1 N y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron para dar el Intermedio 25 en forma de un sólido de color blanquecino (48 mg, 107 %). EM (IEN) *m/z:* 255,0 (M+H)+.

Intermedio 12. Preparación de ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico.



Intermedio 12A. Preparación de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo:

Usando un procedimiento de Sreedhar modificado. (Referencia: Sreedhar, B., Synthesis, 795 (2008)). A una suspensión de 4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de tilo (0,530 g, 3,44 mmol) y ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borónico (0,500 g, 2,87 mmol) en MeOH (5,74 ml) se añadió óxido cuproso (0,041 g, 0,287 mmol). La suspensión de color púrpura resultante se agitó vigorosamente en una atmósfera de aire (se usó tubo de secado). Después de 20 h, la mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos y el filtrado transparente de color azul se concentró para dar un sólido de color azul. El sólido de color azul se suspendió en DCM y se filtró para retirar los sólidos y el filtrado de color azul se concentró para dar un sólido de color azul pálido que pesaba 0,187 g. La purificación por cromatografía de fase normal dio 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (0,0187 g, 2 %) en forma de un residuo incoloro y transparente, y 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (Intermedio 24A) (0,0079 g, 1 %) en forma de un residuo incoloro y transparente. EM (IEN) m/z: 283,1 (M+H)+.

El Intermedio 12A también puede sintetizarse en tres etapas de acuerdo con la siguiente secuencia:

Intermedio 12A1. Preparación de 3-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-nitrobut-2-enoato de etilo:

Usando un procedimiento descrito por Gomez-Sanchez modificado. (Referencia: Gomez-Sanchez, A. et al., Anales De Quimica, 81(2): 139 (1985)). Una solución transparente de color amarillo pálido de nitroacetato de etilo (4,17 ml, 37,6 mmol) y ortoacetato de trietilo (6,93 ml, 37,6 mmol) en tolueno (9,39 ml) se calentó a 110 °C. Se usó una trampa Dean-Stark para destilar azeotrópicamente el etanol. Aproximadamente cada 30 min, el disolvente se retiró del Dean-Stark y se añadió más cantidad de tolueno (6 ml) al matraz de reacción. A lo largo de la reacción, el color se volvió un color amarillo mate transparente. Después de 7,5 h, la reacción se detuvo y se enfrió a ta. El exceso de disolvente y los materiales de partida se retiraron por destilación (5 mmHg a 100 °C) dejando 3-etoxi-2-nitrobut-2-enoato de etilo (5,46 g) en forma de un líquido de color naranja. Una solución de color naranja de 3-cloro-2-fluoroanilina (5,86 g, 40,2 mmol) y 3-etoxi-2-nitrobut-2-enoato de etilo (5,45 g, 26,8 mmol) en etanol (13,41 ml) se agitó a ta. Después de 7 h, la reacción se detuvo y se concentró para dar un aceite de color naranja. El aceite de color naranja se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 N (2 x), $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite de color naranja. La purificación por cromatografía de fase normal dio el Intermedio 24A1 (2,90 g, 36 %) en forma de un aceite viscoso de color naranja-amarillo. La RMN ^{1}H indicó una mezcla 1:1 de E:Z. EM (IEN) m/z: 325,0 (M+H)+. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,54 (s a, 1H), 10,77 (s a, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 4H), 4,39 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,34 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,15 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,12 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

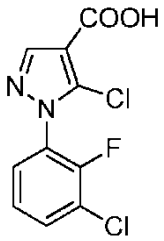
Intermedio 12A (Alternativo). Preparación de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo.

Usando un procedimiento descrito por Gomez-Sanchez modificado. (Referencia: Gomez-Sanchez, A. et al., J. Heterocyclic Chem., 24:1757 (1987)). Una suspensión transparente de color amarillo del Intermedio 12A1 (2,90 g, 9,58 mmol) en orotoformiato de trietilo (96 ml) se desgasificó con argón durante 20 min. A continuación, se añadió platino sobre carbono (0,935 g, 0,479 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se purgó con hidrógeno (globo) durante varios minutos. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno y la reacción se calentó a 75 ºC. Después de un total de 4 h, la reacción se enfrió a ta. La reacción se puso al vacío durante varios minutos y después se cargó de nuevo con argón. El proceso se repitió un total de 5 veces. A continuación, se añadió CELITE® y la reacción se filtró, lavando con etanol. El filtrado se concentró para dar un acetite de color amarillo pardo, transparente que pesó 3,17 g. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el Intermedio 24A (alternativo) (1,64 g, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 283,0 (M+H)+. RMN ^{1}H (500 MHz, metanol-d_4) δ 7,82 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,73 (ddd, *J* = 8,3, 6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (ddd, *J* = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 4,36 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,39 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 12. Preparación de ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, 1 HCl

A una solución incolora y transparente del Intermedio 12A (alternativo)(1,64 g, 5,80 mmol) en metanol (29,0 ml) se añadió NaOH 1,0 M (17,40 ml, 17,40 mmol). La reacción se agitó a ta. Después de 20 h, la reacción se concentró a alto vacío con calentamiento mínimo para dar un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en agua y se añadió HCl 1,0 N hasta que la mezcla estuvo a un pH = 1-2. El sólido se recogió por filtración y se enjuagó con agua, se secó al aire y se secó a alto vacío para dar el Intermedio 24 (1,44 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,83 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (td, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (td, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H). EM (IEN) m/z: 255,0 (M+H)+ y 257,0 (M+2+H)+.

Intermedio 13. Preparación de ácido 5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



13A. Preparación de 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

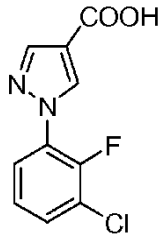
A una mezcla de clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (0,67 g, 3,40 mmol), 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E)-etilo (0,633 g, 3,72 mmol) y acetato sódico (0,586 g, 7,12 mmol) a temperatura ambiente se le añadieron AcOH y H_2O para formar una suspensión. La mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante 0,25 h y después se calentó a 100 ºC durante una noche. Tras agitar durante la noche, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (200 ml) y se separó un sólido de color pardo amarillento. Los sólidos se filtraron y se lavaron a fondo con H_2O. El residuo se volvió a disolver en DCM, se secó y se evaporó para dar un sólido de color pardo como el producto deseado (0,76 g, 78 %). EM (IEN) m/z: 284,2 (M+H)+. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (s, 1H), 7,51 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,03 (m, 1H), 5,30 - 5,06 (m, 2H), 4,24 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,38 - 1,04 (m, 3H) ppm.

13B. A acetonitrilo (7 ml) se le añadió nitrito de butilo (0,381 ml, 3,25 mmol), seguido de $CuCl_2$ (0,437 g, 3,25 mmol). Después de agitar durante 0,5 h, se añadió gota a gota el 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etil pirazol (0,615 g, 2,168 mmol) en acetonitrilo (3 ml) mediante una jeringa. Después, la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. Se inactivó con agua (100 ml) y los materiales orgánicos se extrajeron con EtOAc (2x100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para dar un aceite de color amarillo. Se purificó mediante una columna ISCO de gel de sílice de 40 g y se eluyó con Hex/EtOAc. El producto se eluyó en aproximadamente un 20 % de EtOAc. Se concentró para dar un aceite de color amarillento-pardo (0,61 g, 93 %). CLEM m/z 303,0 $(M+H)^+$.

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

El Intermedio **13B** (0,61 g, 2,01 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y a esta solución se añadieron secuencialmente LiOH (0,2 g) y metanol (5 ml) y se añadió agua (7 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. Se inactivó con HCl dil. (1 N, 100 ml) y los materiales orgánicos se extrajeron con EtOAc (2x100 ml), se secaron y se evaporaron para dar un sólido de color blanco. Se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,26 g, 46 %). CLEM m/z = 275,1 (M+H). RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,24 (s, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H).

Intermedio 14. Preparación de ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



14A. Preparación de 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo:

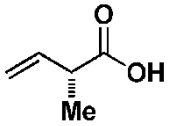
A una mezcla de clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (0,67 g, 3,40 mmol), 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E)-etilo (0,633 g, 3,72 mmol) y acetato sódico (0,586 g, 7,12 mmol) a ta se añadieron AcOH y H_2O para formar una

suspensión. La mezcla de reacción se continuó agitando a ta durante 0,25 h y después se calentó a 100 °C durante una noche. Tras agitar durante la noche, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (200 ml) y se separó un sólido de color pardo amarillento. Los sólidos se filtraron y se lavaron a fondo con H_2O. El residuo se volvió a disolver en DCM, se secó y se evaporó para dar un sólido de color pardo como el producto deseado (0,76 g, 78 %). EM (IEN) *m/z:* 284,2 (M+H)+. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (s, 1H), 7,51 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,03 (m, 1H), 5,30 - 5,06 (m, 2H), 4,24 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,38 - 1,04 (m, 3H) ppm.

14. Preparación de ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico:

Una mezcla del Intermedio 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,317 g, 1,117 mmol), nitrito de isoamilo (1,304 g, 11,14 mmol) en THF (20 ml) se calentó a 100 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío para producir el producto en bruto. Al producto en bruto se añadió NaOH (0,610 g, 10 equiv.), MeOH y H_2O. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (100 ml) y el material de partida sin reaccionar se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Después, la capa acuosa se acidificó con HCl (1 N) y después los materiales orgánicos se extrajeron con EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el Intermedio 2 en forma de una masa sólida de color pardo. EM (IEN) m/z: 240,9 (M+H)+. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 1H) ppm.

Intermedio 15. ácido (R)-2-metilbut-3-enoico



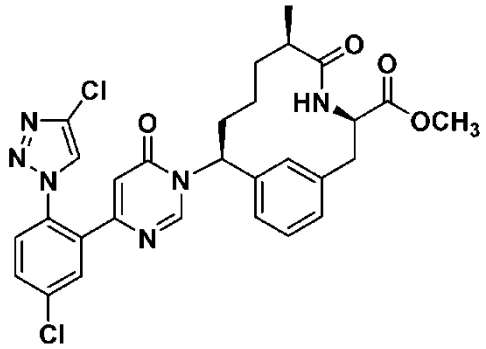
15A. Preparación de (R)-4-bencil-3-((R)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona.

A la solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (5,59 g, 55,9 mmol) y N-metilmorfolina (6,14 ml, 55,9 mmol) en THF (62 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de pivaloílo (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 añadió gota a gota N-butillitio (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 ºC durante 2 h, después el baño de refrigeración se retiró y la reacción se interrumpió con NH_4Cl 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 Na_2SO_4, 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 ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) 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)+.

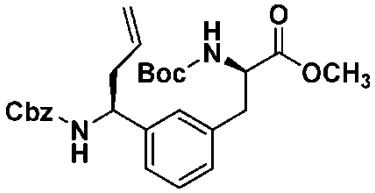
15B. Preparación de ácido (R)-2-metilbut-3-enoico.

A una solución incolora y 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 añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (9,53 ml, 93 mmol) (30 % acuoso), seguido de hidróxido de litio 2 N (23,33 ml, 46,7 mmol). Después de 30 min, la reacción se interrumpió con 25 ml de d Na_2SO_3 sat. y 25 ml de $NaHCO_3$ sat. Después, la reacción se concentró para retirar el THF. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con $CHCl_3$ (3 x). La capa acuosa se acidificó con HCl conc. hasta pH ~3 y después se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (2,15 g, 92 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) 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).

Ejemplo 1. Preparación de (3R,6R,10S)-10-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3-carboxilato de metilo.

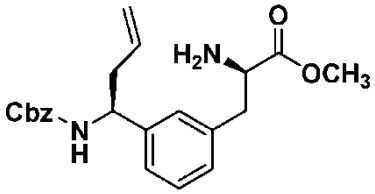


1A. Preparación de 3-(3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (R)-metilo.



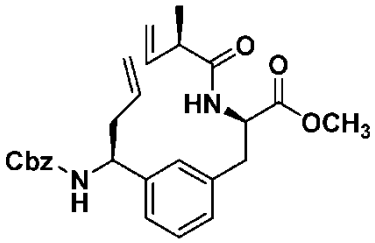
En un tubo para microondas seco se añadieron cinc (0,00 mmol), TMS-Cl (0,032 ml, 0,250 mmol), 1,2-dibromoetano (0,043 ml, 0,500 mmol) y DMF (10 ml). La reacción se purgó con argón y después se cerró herméticamente. La reacción se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, se añadió 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de (S)-metilo (2056 mg, 6,25 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, se añadieron acetato de paladio (II) (46,7 mg, 0,208 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (198 mg, 0,416 mmol) y (S)-(1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo, preparado en el Intermedio 2 (1500 mg, 4,16 mmol), a la reacción y la reacción se agitó a 110 °C durante 18 h. La reacción se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0-60 % de EtOAc/Hex) para dar 3-(3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (R)-metilo (650 mg, 1,347 mmol, rendimiento del 32,3 %) en forma de un aceite transparente. (IEN) m/z: 483,1 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD3OD) δ 7,43 - 7,23 (m, 6H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,88 - 5,66 (m, 1H), 5,16 - 5,00 (m, 4H), 4,67 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 8,0, 6,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,18 - 3,03 (m, 1H), 2,93 (dd, J = 13,6, 8,8 Hz, 1H), 2,50 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 9H).

1B. Preparación de 2-amino-3-(3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)propanoato de (R)-metilo.



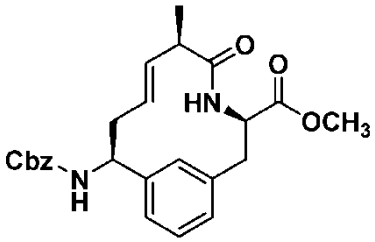
En un MFR se añadió 3-(3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (R)-metilo (410 mg, 0,850 mmol), CH_2Cl_2 (10 ml) y TFA (5 ml). La reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (30 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (2 x 30 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar 2-amino-3-(3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)propanoato de (R)-metilo (290 mg, 0,758 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite transparente. (IEN) m/z: 383,1 $(M+H)^+$.

1C. Preparación de 3-(3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)-2-((R)-2-metilbut-3-enamido)propanoato de (R)-metilo.



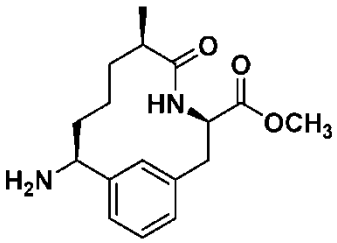
En un MFR se añadió 2-amino-3-(3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)propanoato de (R)-metilo (290 mg, 0,584 mmol), acetato de etilo (10 ml), ácido (R)-2-metilbut-3-enoico, preparado en el intermedio 15 (70,2 mg, 0,701 mmol), piridina (0,00 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano (0,695 ml, 1,168 mmol). La reacción se agitó a ta durante 4 h. La reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se diluyó con EtOAc (30 ml). Después, la reacción se lavó con $NaHCO_3$ sat. (2 x 30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0-100 % de EtOAc/Hex) para dar 3-(3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)-2-((R)-2-metilbut-3-enamido)propanoato de (R)-metilo (195 mg, 0,420 mmol, rendimiento del 71,9 %) en forma de un sólido de color blanco. (IEN) m/z: 465,2 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50 - 7,02 (m, 9H), 5,97 - 5,66 (m, 2H), 5,07 (d, J = 8,4 Hz, 6H), 4,76 - 4,55 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,26 - 3,12 (m, 1H), 3,05 - 2,87 (m, 2H), 2,64 - 2,38 (m, 2H), 1,07 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

1D. Preparación de (3R,6R,7E,10S)-10-{[(benciloxi)carbonil]amino}-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),7,11,13-tetraeno-3-carboxilato de metilo.



En un vial para microondas se añadió 3-(3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)-2-((R)-2-metilbut-3-enamido)propanoato de (R)-metilo (50 mg, 0,108 mmol) y $ClCH_2CH_2Cl$ (11 ml). La reacción se purgó con argón durante 5 min. Después, se añadió Grubbs II (18,28 mg, 0,022 mmol) y la reacción se cerró herméticamente y se agitó en el microondas a 120 °C durante 45 min. La reacción se concentró y se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0-100 % de EtOAc/Hex) para dar (3R,6R,7E, 10S)-10-{[(benciloxi)carbonil]amino}-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),7,11,13-tetraeno-3-carboxilato de metilo (25 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 53,2 %) en forma de un sólido de color beige. (IEN) m/z: 437,5 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,48 - 7,25 (m, 5H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 1H), 6,86-6,72 (m, 1H), 5,80 - 5,64 (m, 1H), 5,14 - 5,04 (m, 2H), 4,98 - 4,87 (m, 2H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,59 - 4,47 (m, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 3H), 3,22 - 3,17 (m, 1H), 3,01 - 2,89 (m, 1H), 2,56 - 2,31 (m, 2H), 1,22 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

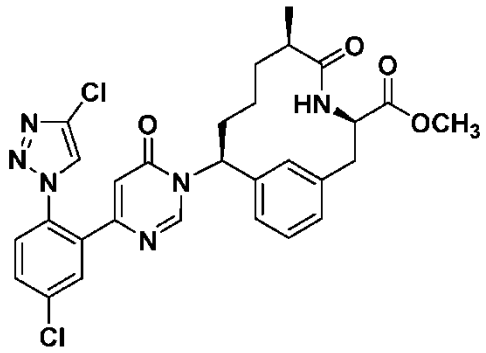
1E. Preparación de (3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo [9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3-carboxilato de metilo.



En un MFR de 3 bocas se añadió (3R,6R,7E,10S)-10-{[(benciloxi)carbonil]amino}-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),7,11,13-tetraeno-3-carboxilato de metilo (215 mg, 0,493 mmol), Etanol (15 ml) y Pd/C (52,4 mg, 0,049 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno durante 3 h. La reacción se filtró cuidadosamente a través de Celite y el filtrado se concentró para dar (3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,493 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color beige. (IEN) m/z: 305,5 $(M+H)^+$.

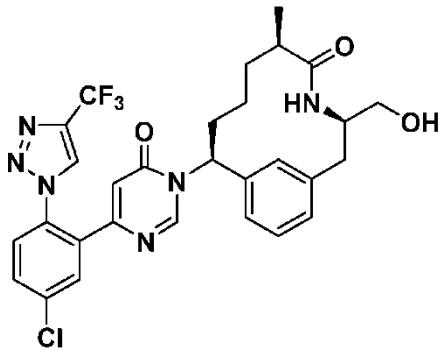
Ejemplo 1. Preparación de (3R,6R,10S)-10-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]1-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il}-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3-carboxilato de metilo.

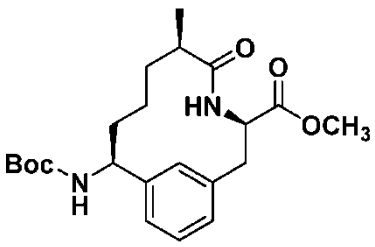


En un MFR se añadió 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol, preparado en el Intermedio 5 (62,4 mg, 0,202 mmol), ACN (5 ml), HATU (91 mg, 0,239 mmol) y DBU (0,042 ml, 0,276 mmol). La suspensión se volvió una solución después de añadir DBU. La reacción se agitó a ta durante 10 min. Después, se añadió (3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3-carboxilato de metilo (56 mg, 0,184 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0-100 % de EtOAc/Hex) para dar (3R,6R,10S)-10-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3-carboxilato de metilo (45 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 39,4 %) en forma de un sólido de color blanco. (IEN) m/z: 595,2 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,75 (dd, J = 13,0, 4,0 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 1,70 - 1,56 (m, 2H), 1,30 - 1,24 (m, 1H), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 - 0,91 (m, 1H). HPLC analítica (Método A), TR = 7,991 min, pureza = 96 %. Ki de Factor XIa = 53 nM, Ki de calicreína plasmática = 13,020 nM.

Ejemplo 2. Preparación de (3R,6R,10S)-10-(4-15-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(hidroximetil)-6-metil-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona.



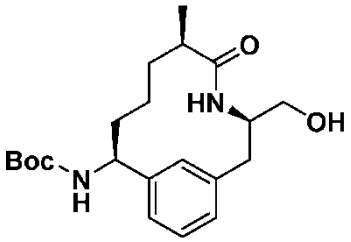
2A. Preparación de (3R,6R,10S)-10-{[(*terc*-butoxi)carbonil)amino}-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1] pentadeca-1(15),11,13-trieno-3-carboxilato de metilo.



En un MFR de 3 bocas se añadió (3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,493 mmol), CH_2Cl_2 (10 ml) y BOC_2O (0,114 ml, 0,493 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0-100 % de EtOAc/Hex) para dar (3R,6R,10S)-10-{[(*terc*-butoxi)carbonil] amino}-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3-carboxilato de metilo (165 mg, 0,408 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco. (IEN) m/z: 427,0 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,13

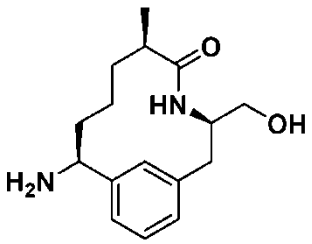
(d, J = 8,1 Hz, 3H), 4,55 (dd, J = 10,7, 4,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,36 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,05 (dd, J = 13,5, 10,9 Hz, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,42 (s a, 9H), 1,33 - 1,18 (m, 4H), 1,10 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,88 - 0,75 (m, 1H).

2B. Preparación de N-[(3R,6R,10S)-3-(hidroximetil)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]carbamato de *terc*-butilo.



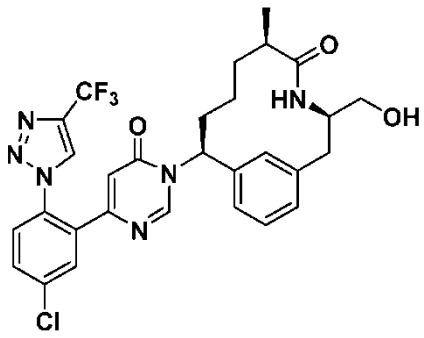
En un MFR se añadió (3R,6R,10S)-10-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3-carboxilato de metilo (85 mg, 0,210 mmol), THF (5 ml). La reacción se enfrió a 0 °C. Después, se añadió $LiBH_4$ (0,210 ml, 0,420 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 5 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl (sat., 5 ml). Después, la reacción se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (35 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar N-[(3R,6R,10S)-3-(hidroximetil)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]carbamato de *terc*-butilo (76 mg, 0,202 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanco. (IEN) m/z: 377,0 $(M+H)^+$.

2C. Preparación de (3R,6R,10S)-10-amino-3-(hidroximetil)-6-metil-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona.



En un MFR se añadió N-[(3R,6R,10S)-3-(hidroximetil)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]penta- deca-1(15),11,13-trien-10-il]carbamato de *terc*-butilo (17 mg, 0,045 mmol), dioxano (0,5 ml) y HCl (1,372 µl, 0,045 mmol). La reacción se agitó a ta durante 30 min. La reacción se concentró. La sal de HCl se neutralizó usando un cartucho para dar (3R,6R,10S)-10-amino-3-(hidroximetil)-6-metil-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona (12 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de una base libre. (IEN) m/z: 277,4 $(M+H)^+$.

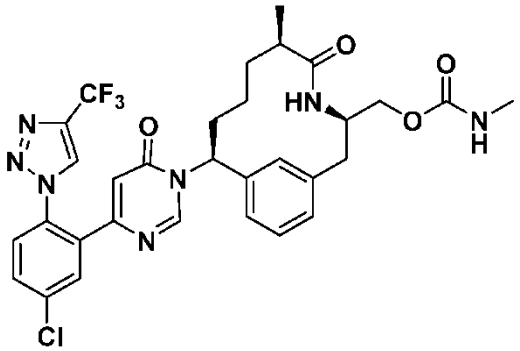
Ejemplo 2. Preparación de (3R,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(hidroximetil)-6-metil-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona.



Se preparó (3R,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(hidroximetil)-6-metil-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona (7 mg, 0,011 mmol) de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, reemplazando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, preparado en el Intermedio 5, por 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, preparado en el intermedio 6, y reemplazando (3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3-carboxilato de metilo por (3R,6R,10S)-10-amino-3-(hidroximetil)-6-metil-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona. (IEN) m/z: 601,1 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,78

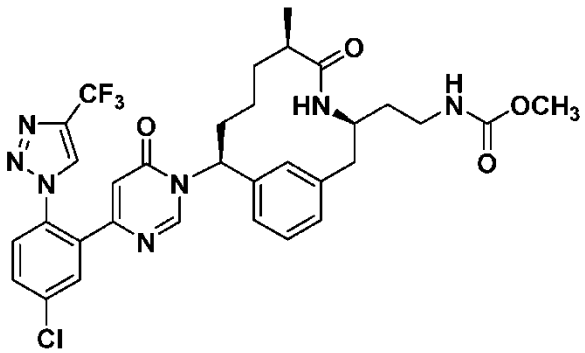
- 7,74 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,74 (dd, J = 13,1, 4,1 Hz, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 2H), 3,05 (dd, J = 13,3, 2,8 Hz, 1H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,68 - 1,52 (m, 2H), 1,18 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,01 - 0,87 (m, 1H). HPLC analítica (Método A), TR = 7,581 min, pureza = 96 %. Ki de Factor XIa = 445 nM, Ki de calicreína plasmática = 13,020 nM.

Ejemplo 3. Preparación de N-metilcarbamato de [(3R,6R,10S)-10-(4-15-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]metilo, trifluoroacetato de metilo.

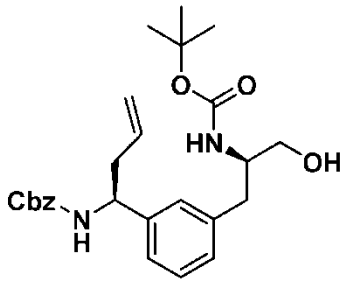


En un vial de 1 dracma se añadió (3R,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(hidroximetil)-6-metil-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, preparada en el Ejemplo 2 (5 mg, 8,32 µmol), DMF (0,5 ml), Et_3N (0,580 µl, 4,16 µmol) y isocianatometano (4,75 mg, 0,083 mmol). La reacción se calentó a 65 °C y se agitó a 65 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó usando HPLC prep. de FI para dar N-metilcarbamato de [(3R,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]metilo, trifluoroacetato de metilo (2,9 mg, 3,68 µmol, rendimiento del 44,2 %) en forma de un sólido de color blanco. (IEN) m/z: 658,5 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,54 - 6,48 (m, 1H), 5,74 (dd, J = 12,9, 3,9 Hz, 1H), 4,28 - 4,11 (m, 2H), 4,06 (s a, 1H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,88 - 2,77 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,18 - 2,00 (m, 2H), 1,93 - 1,78 (m, 1H), 1,71 - 1,52 (m, 2H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,99 - 0,82 (m, 1H). HPLC analítica (Método A), TR = 7,581 min, pureza = 96 %. Ki de Factor XIa = 109 nM, Ki de calicreína plasmática = 13,020 nM.

Ejemplo 4. Preparación de N-{2-[(3R,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]etil}carbamato de metilo, trifluoroacetato de metilo.

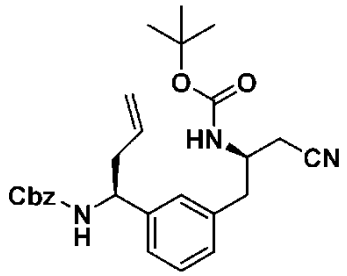


4A. Preparación de N-[(1S)-1-{3-[(2R)-2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-3-hidroxipropil]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de bencilo.



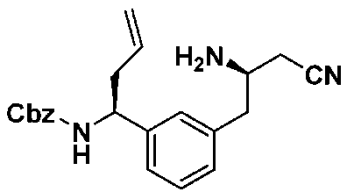
En un MFR se añadió 3-(3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (R)-metilo (100 mg, 0,207 mmol) y THF (5 ml). La reacción se enfrió a 0 °C. Después, se añadió $LiBH_4$ (0,104 ml, 0,207 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua (0,5 ml). La reacción se concentró. El residuo se purificó usando HPLC prep. de FI para dar N-[(1S)- 1-{3-[(2R)-2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-3-hidroxipropil]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de bencilo (18 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 19,11 %) en forma de un aceite transparente. (IEN) m/z: 477,4 $(M+H)^+$.

4B. Preparación de N-[(1S)-1-{3-[(2R)-2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-3-cianopropil]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de bencilo.



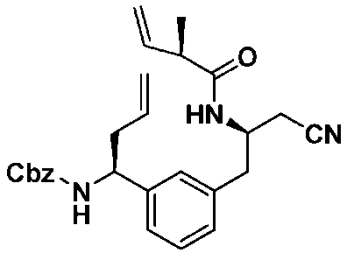
En un MFR se añadió N-[(1S)-1-{3-[(2R)-2-{[(*terc*-butoxi)carbonil] amino }-3-hidroxipropil]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de bencilo (18 mg, 0,040 mmol), THF (0,5 ml) y Et_3N (6,62 µl, 0,048 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió Ms-Cl (3,39 µl, 0,044 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Después, la reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. En el matraz que contenía el residuo se añadió DMSO (0,5 ml) y cianuro sódico (7,8 mg, 0,158 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. La reacción se repartió entre EtOAc (15 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando HPLC prep. de FI para dar N-[(1S)- 1-{3-[(2R)-2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-3-cianopropil]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de bencilo (9 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 49,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (IEN) m/z: 464,3 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 - 7,25 (m, 6H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 7,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,77 (ddt, *J* = 17,0, 10,1,7,0 Hz, 1H), 5,14 - 4,99 (m, 4H), 4,68 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,13 - 3,94 (m, 1H), 2,86 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 1H), 2,56 - 2,42 (m, 3H), 1,44 - 1,35 (m, 9H).

4C. Preparación de ((S)-1-(3-((R)-2-amino-3-cianopropil)fenil)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo.



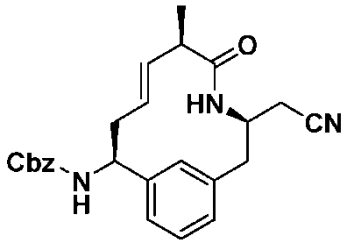
En un MFR se añadió N-[(1S)-1-{3-[(2R)-2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-3-cianopropil]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de bencilo (75 mg, 0,162 mmol), CH_2Cl_2 (1 ml) y TFA (1 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró para dar ((S)-1-(3-((R)-2-amino-3-cianopropil)fenil)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo (55 mg, 0,151 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de una película transparente. (IEN) *m/z:* 364,4 $(M+H)^+$.

4D. Preparación de ((S)-1-(3-((R)-3-ciano-2-((R)-2-metilbut-3-enamido)propil)fenil)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo.



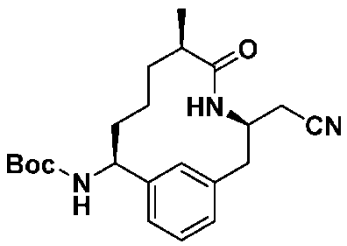
En un MFR se añadió ((S)-1-(3-((R)-2-amino-3-cianopropil)fenil)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo (50 mg, 0,138 mmol), acetato de etilo (2 ml), ácido (R)-2-metilbut-3-enoico, preparado en el intermedio 15 (13,77 mg, 0,138 mmol), y piridina (0,022 ml, 0,275 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano (0,123 ml, 0,206 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Después, la reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y $NaHCO_3$ sat. (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0-100 % de EtOAc/Hex) para dar ((S)-1-(3-((R)-3-ciano-2-((R)-2-metilbut-3-enamido)propil)fenil)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo (39 mg, 0,088 mmol, rendimiento del 63,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (IEN) m/z: 446,3 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 - 7,17 (m, 6H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 5,81 - 5,69 (m, 2H), 5,62 - 5,48 (m, 1H), 5,17 - 4,90 (m, 7H), 4,69 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,31 - 4,13 (m, 1H), 2,96 - 2,75 (m, 3H), 2,64 (dd, J = 11,4, 5,3 Hz, 1H), 2,51 - 2,25 (m, 3H), 1,17 - 1,11 (m, 3H).

4E. Preparación de N-[(3R,6R,7E,10S)-3-(cianometil)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),7,11,13-tetraen-10-il]carbamato de bencilo.



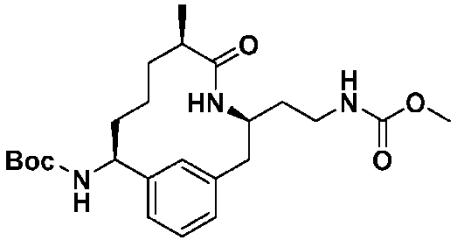
En un MFR se añadió ((S)-1-(3-((R)-3-ciano-2-((R)-2-metilbut-3-enamido)propil)fenil)but-3-en-1- il)carbamato de bencilo (38 mg, 0,085 mmol) y $ClCH_2CH_2Cl$ (10 ml). La reacción se purgó con argón durante 1 min. Después, se añadió Grubbs II (14,48 mg, 0,017 mmol) y la reacción se cerró herméticamente y se sometió a microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se concentró y el residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0-100 % de EtOAc/Hex) para dar N-[(3R,6R,7E,10S)-3-(cianometil)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),7,11, 13-tetraen-10-il]carbamato de bencilo (20 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 56,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (IEN) m/z: 418,4 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 - 7,31 (m, 6H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,74 - 5,55 (m, 2H), 5,41 - 5,25 (m, 1H), 5,16 - 5,08 (m, 2H), 4,93 (dd, J = 15,5, 7,8 Hz, 1H), 4,26 - 4,07 (m, 1H), 3,06 - 2,97 (m, 2H), 2,90 - 2,69 (m, 2H), 2,66 - 2,48 (m, 2H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 1,23 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,11 - 1,02 (m, 1H)

4F. Preparación de N-[(3R,6R,10S)-3-(cianometil)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]carbamato de *terc*-butilo.



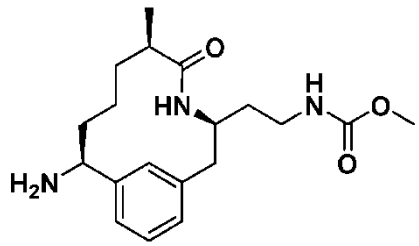
En un MFR de 3 bocas se añadió N-[(3R,6R,7E,10S)-3-(cianometil)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),7,11,13-tetraen-10-il]carbamato de bencilo (20 mg, 0,048 mmol), etanol (5 ml), BOC_2O (0,011 ml, 0,048 mmol) y Pd/C (5,10 mg, 4,79 µmol). La reacción se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno durante 30 min. La reacción se filtró cuidadosamente a través de Celite. El filtrado se concentró y se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0-100 % de EtOAc/Hex) para dar N-[(3R,6R,10S)-3-(cianometil)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15), 11,13- trien-10-il]carbamato de *terc*-butilo (10 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 54,2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (IEN) m/z: 386,4 $(M+H)^+$.

4G. Preparación de N-[(3R,6R,10S)-3-{2-[(metoxicarbonil)amino]etil}-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]carbamato de *terc*-butilo.



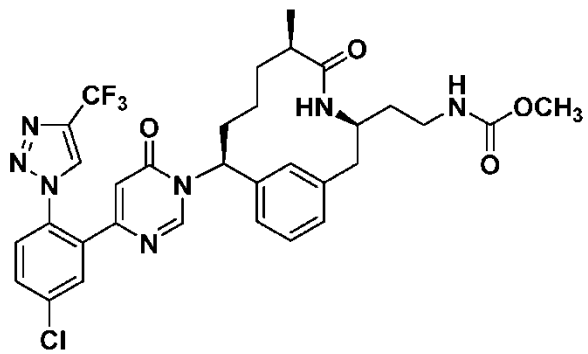
En un MFR de 3 bocas se añadió N-[(3R,6R,10S)-3-(cianometil)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]carbamato de *terc*-butilo (8 mg, 0,021 mmol), etanol (1,5 ml) y unas pocas gotas de solución de Ni Raney. Después, la reacción se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno durante 1 h. La reacción se filtró cuidadosamente a través de Celite. El filtrado se concentró y a esto se añadió THF (1 ml). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron Et_3N (5,01 µl, 0,036 mmol) y carbonocloridato de metilo (2,55 mg, 0,027 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de 0-100 % de EtOAc/Hex) para dar N-[(3R,6R,10S)-3-{2-[(metoxicarbonil)amino]etil}-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]carbamato de *terc*-butilo (5 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 62,2 %) en forma de una película. (IEN) m/z: 448,5 $(M+H)^+$.

4H. Preparación de N-{2-[(3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]etil}carbamato de metilo.



En un MFR se añadió N-[(3R,6R,10S)-3-{2-[(metoxicarbonil)amino] etil}-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]carbamato de *terc*-butilo (5 mg, 0,011 mmol) y HCl 4 N (0,3 ml) en dioxano. La reacción se agitó a ta durante 5 min. La reacción se concentró y la sal se neutralizó usando un cartucho básico para dar N-{2-[(3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11, 13-trien-3-il]etil}carbamato de metilo (3 mg, 8,63 µmol, rendimiento del 77 %) en forma de una película transparente. (IEN) m/z: 348,5 $(M+H)^+$.

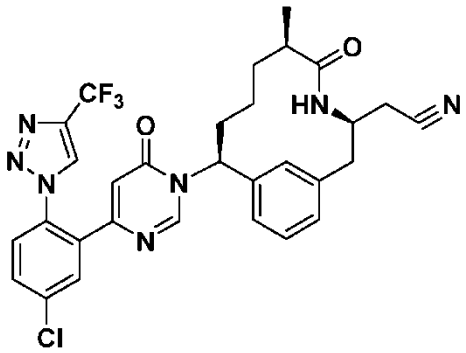
Ejemplo 4. Preparación de N-{2-[(3R,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1 (15),11,13-trien-3-il]etil}carbamato de metilo, trifluoroacetato de metilo.



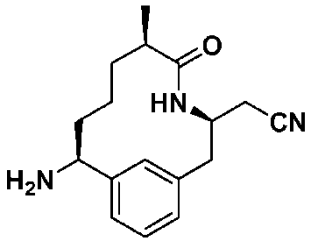
Se preparó N-{2-[(3R,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]etil}carbamato de metilo, trifluoroacetato de metilo (2 mg, 2,417 µmol) de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, reemplazando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol, preparado en el Intermedio 5, por 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, preparado en el intermedio 6, y reemplazando (3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-

oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3-carboxilato de metilo por N-{2-[(3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9,3,1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]etil}carbamato de metilo. (IEN) m/z: 672,4 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,54 - 6,48 (m, 1H), 5,74 (dd, J = 12,9, 3,9 Hz, 1H), 4,28-4,11 (m, 2H), 4,06 (s a, 1H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,88 - 2,77 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,18 - 2,00 (m, 2H), 1,93 - 1,78 (m, 1H), 1,71 - 1,52 (m, 2H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,99 - 0,82 (m, 1H). HPLC analítica (Método A), TR = 8,303 min, pureza = 95 %. Ki de Factor XIa = 130 nM, Ki de calicreína plasmática = 8,273 nM.

Ejemplo 5. Preparación de 2-[(3R,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]acetonitrilo, trifluoroacetato de metilo.

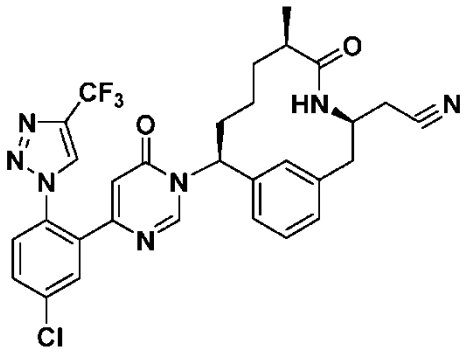


5A. Preparación de 2-[(3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]acetonitrilo.



En un MFR de 3 bocas se añadió N-[(3R,6R,7E,10S)-3-(cianometil)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),7,11,13-tetraen-10-il]carbamato de bencilo (25 mg, 0,060 mmol), Etanol (3 ml) y Pd/C (6,37 mg, 5,99 µmol). La reacción se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno durante 15 min. La reacción se filtró cuidadosamente a través de Celite. El filtrado se concentró para dar 2-[(3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca- 1(15),11,13-trien-3-il]acetonitrilo (15 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. (IEN) m/z: 286,5 $(M+H)^+$.

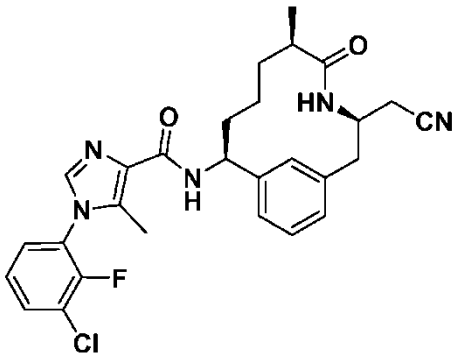
Ejemplo 5. Preparación de 2-[(3R,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]acetonitrilo, trifluoroacetato de metilo.



Se preparó 2-[(3R,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]acetonitrilo, trifluoroacetato de metilo (0,6 mg, 0,787 µmol) de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, reemplazando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-

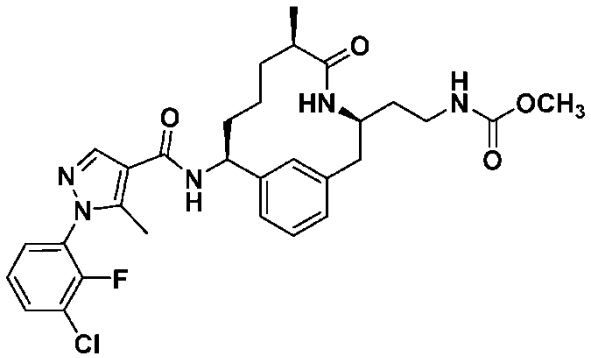
1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol, preparado en el intermedio 5, por 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, preparado en el intermedio 6, y reemplazando (3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9,3,1]pentadeca-1 (15),11,13-trieno-3-carboxilato de metilo por 2-[(3R,6R, 10S)-10-ami no-6- metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]acetonitrilo. (IEN) m/z: 610,3 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 22 Hz, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,73 (dd, J = 12,8, 4,0 Hz, 1H), 4,07 (s a, 1H), 3,04 - 2,93 (m, 2H), 2,89 - 2,85 (m, 2H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,71 - 1,54 (m, 2H), 1,20 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,95 - 0,84 (m, 1H)
. HPLC analítica (Método A), TR = 8,531 min, pureza = 95 %. Ki de Factor XIa = 284 nM, Ki de calicreína plasmática = 4,208 nM.

Ejemplo 6. Preparación de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6R,10S)-3-(cianometil)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida, trifluoroacetato de metilo.



En un MFR se añadió 2-[(3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]acetonitrilo (3,5 mg, 0,012 mmol), intermedio 12 (3,12 mg, 0,012 mmol), HATU (6,99 mg, 0,018 mmol), base de Hunig (4,28 µl, 0,025 mmol) y DMF (0,5 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con MeOH y unas gotas de agua y se purificó usando un sistema HPLC prep. de FI. El pico deseado se concentró para dar 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6R,10S)-3-(cianometil)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida, trifluoroacetato de metilo (1,5 mg, 2,217 µmol, rendimiento del 18,08 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (IEN) m/z: 522,3 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,57 - 7,54 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 6,96 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 4,83 - 4,77 (m, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 1H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,57 - 2,46 (m, 3H), 2,10 - 2,07 (m, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,56 (dtd, *J* = 14,4, 7,4, 5,0 Hz, 1H), 1,30 - 1,04 (m, 3H), 0,89 - 0,84 (m, 3H), 0,54 - 0,41 (m, 1H). HPLC analítica (Método A), TR = 7,725 min, pureza = 94 %. Ki de Factor XIa = 986 nM, Ki de calicreína plasmática = 6,202 nM.

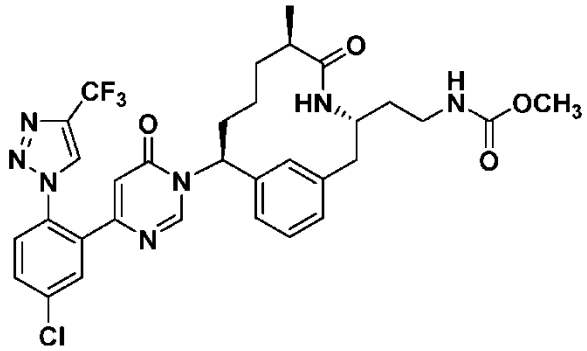
Ejemplo 7. Preparación de N-{2-[(3R,6R,10S)-10-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]etil}carbamato de metilo, trifluoroacetato de metilo.



Se preparó N-{2-[(3R,6R,10S)-10-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]etil}carbamato de metilo, trifluoroacetato de metilo (4,0 mg, 5,44 µmol) de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 6, reemplazando ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, preparado en el intermedio 12, por ácido 1-(3-Cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, preparado en el intermedio 11, y reemplazando 2-[(3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]acetonitrilo por N-{2-[(3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]etil}carbamato de metilo. (IEN) m/z: 584,4 $(M+H)^+$. RMN ^1H

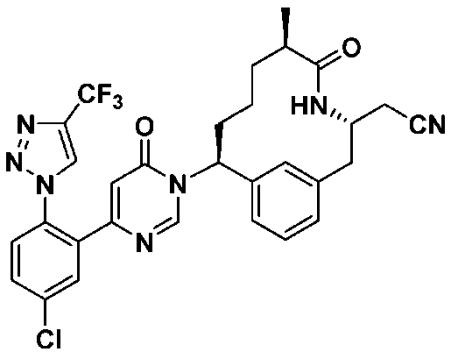
(400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,73 (ddd, *J* = 8,1,6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,32 - 7,12 (m, 5H), 5,00 (dd, *J* = 10,1,4,8 Hz, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 3,09 - 2,99 (m, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,41 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 1,91 - 1,74 (m, 3H), 1,60 - 1,43 (m, 2H), 1,25 - 1,15 (m, 1H), 1,12 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,99 - 0,89 (m, 1H). HPLC analítica (Método A), TR = 7,515 min, pureza = 95 %. Ki de Factor XIa = 284 nM, Ki de calicreína plasmática = 4,208 nM.

Ejemplo 8. Preparación de N-{2-[(3S,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]etil}carbamato de metilo, trifluoroacetato de metilo.



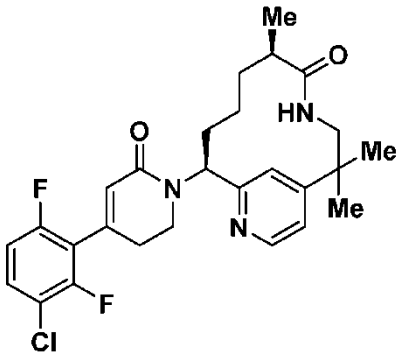
Se preparó N-{2-[(3S,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]etil}carbamato de metilo, trifluoroacetato de metilo (4,5 mg, 5,61 µmol) de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 4, reemplazando 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de (S)-metilo por 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de (R)-metilo. (IEN) *m/z:* 672,3 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 6,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,52 - 6,47 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 11,9, 4,4 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 3,12 - 2,98 (m, 2H), 2,62 (dd, J = 14,0, 11,8 Hz, 1H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 2,36 - 2,21 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,44 (td, J = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H). HPLC analítica (Método A), TR = 8,413 min, pureza = 98 %. Ki de Factor XIa = 5 nM, Ki de calicreína plasmática = 1,794 nM.

Ejemplo 9. Preparación de 2-[(3S,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]acetonitrilo, trifluoroacetato de metilo.



Se preparó 2-[(3S,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]acetonitrilo, trifluoroacetato de metilo (4,5 mg, 5,90 µmol) de una manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 5, reemplazando 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de (S)-metilo por 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de (R)-metilo. (IEN) m/z: 610,4 $(M+H)^+$. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 - 8,82 (m, 1H), 8,56 - 8,52 (m, 1H), 8,23 (dd, J = 9,4, 3,2 Hz, 1H), 7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,53 - 6,49 (m, 1H), 5,85 (dd, J = 11,7, 4,0 Hz, 1H), 4,39 (s a, 1H), 3,09 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 2H), 2,58 - 2,47 (m, 1H), 2,27 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,51 - 1,29 (m, 2H), 1,06 - 1,01 (m, 3H), 0,72 (s a, 1H). HPLC analítica (Método A), TR = 8,226 min, pureza = 95 %. Ki de Factor XIa = 5 nM, Ki de calicreína plasmática = 1,294 nM.

Ejemplo 10. Preparación de (6R,10S)-10-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato.



10A. Preparación de (1-(4-(2-cianopropan-2-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo.

A una solución de (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo, preparado como se describe en el Intermedio 3 (800 mg, 2,83 mmol), e isobutironitrilo (2,54 ml, 28,3 mmol) en THF (20,0 ml) a 0 °C se añadió gota a gota LiHMDS en THF (8,49 ml, 8,49 mmol). Después, se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía de fase normal para producir (1-(4-(2-cianopropan-2-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,8 g, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite de color pardo. EM (IEN) m/z: 316,2 $(M+H)^+$.

10B. Preparación de (1-(4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo.

A una solución de $LiAlH_4$ en THF (3,46 ml, 3,46 mmol) en Et_2O (30 ml) a 0 °C se añadió lentamente, gota a gota, una solución de (1-(4-(2-cianopropan-2-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (1,09 g, 3,46 mmol) en Et_2O (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 min. Después, a la mezcla se añadieron 2 ml de H_2O, seguido de 2 ml de NaOH. Después, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. Después, el producto se purificó usando cromatografía de fase normal para producir (1-(4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,33 g, rendimiento del 29 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z: 320,2 $(M+H)^+$.

10C. Preparación de ((S)-1-(4-(2-metil-1-((R)-2-metilbut-3-enamido)propan-2-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo.

En un MRF de 3 bocas y 100 ml, enjuagado con N_2, se añadió una solución de (1-(4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (330 mg, 1,033 mmol) y EtOAc (6 ml). La solución se enfrió a -10 °C y se añadieron ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico, como se preparó en el Intermedio 15, (155 mg, 1,550 mmol), piridina (0,250 ml, 3,10 mmol) y T3P (1,23 ml, 2,06 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la solución se dejó calentar a TA y después se agitó durante un periodo de 6 h. Se añadieron agua (15 ml) y EtOAc (15 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de fase normal eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc dio ((S)-1-(4-(2-metil-1-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)propan-2-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (0,11 g, rendimiento del 24 %). EM (IEN) m/z: 402,3 $[M+H]^+$.

10D. Preparación de N-[(6R,7E,10S)-2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),7,11,13-tetraen-10-il]carbamato de *terc*-butilo.

En un vial para microondas enjuagado con N_2, se añadió una solución de ((S)-1-(4-(2-metil-1-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)propan-2-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0,199 mmol) en DCE (4 ml). La solución se roció con argón durante 15 minutos. Se añadió en una porción catalizador Grubbs de 2ª generación (68 mg, 0,080 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en el microondas durante 30 min. Después de enfriar a TA, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal, eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH para producir N-[(6*R*,7*E*,10S)-2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),7,11,13-tetraen-10-il]carbamato de *terc*-butilo (42 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z: 374,2 $[M+H]^+$.

10E. Preparación de N-[(6R,10S)-2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]carbamato de *terc*-butilo.

Se añadió Pd sobre carbono (0,123 g, 0,115 mmol) a un matraz de hidrogenación Parr® de 100 ml que contenía una solución de N-[(6*R*,7*E*,10S)-2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),7,11,13-tetraen-10-

il]carbamato de *terc*-butilo (42 mg, 0,115 mmol) en EtOH (6 ml). El matraz se purgó con N_2 y se presurizó a 0,38 MPa (55 psi) de H_2 y se dejó en agitación durante 6 h. La reacción se filtró a través de una capa de Celite® y se concentró para producir N-[(6R,10S)-2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]carbamato de *terc*-butilo (43 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z: 376,3 $[M+H]^+$.

10F. Preparación de (6R,10S)-10-amino-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, bis trifluoroacetato.

A una solución de N-[(6*R*,10S)-2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1] pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]carbamato de *terc*-butilo (43 mg, 0,115 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,20 ml) y se agitó a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró para dar (6*R*,10S)-10-amino-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, bis trifluoroacetato (56 mg, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) m/z: 276,2 $[M+H]^+$.

10G. Preparación de 10-{[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil]amino}-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona.

A una solución de (6*R*,10S)-10-amino-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, bis trifluoroacetato (50 mg, 0,099 mmol) y 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona (18,11 mg, 0,089 mmol) en DCM (1 ml) se añadió DIEA (52 µl, 0,298 mmol). Después, la reacción se agitó a ta durante 15 min. Al final de los 15 min, la mezcla de reacción en bruto se usó en la siguiente etapa. EM (IEN) m/z: 478,2 $(M+H)^+$.

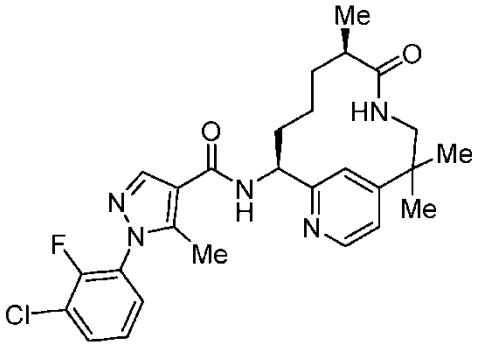
10H. Preparación de ({f3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil]{2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-1 0-il})carbamoil}metil)fosfonato de dietilo.

A la mezcla de reacción en bruto, 10-{[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil]amino}-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona (47 mg, 0,098 mmol) a 0 °C se añadieron ácido 2-(dietoxifosforil)acético (57,9 mg, 0,295 mmol) y piridina (80 µl, 0,983 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota $POCl_3$ (27,5 µl, 0,295 mmol) gota y la reacción se calentó a ta y se agitó a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó usando 1 ml de H_2O, seguido de purificación usando HPLC de fase inversa. Después, las fracciones deseadas se concentraron usando un Biotage V10 para dar ({[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil]({2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il})carbamoil}metil)fosfonato de dietilo (25 mg, rendimiento del 37 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) m/z: 655,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10. Preparación de monotrifluoroacetato de (6R,10S)-10-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona.

A una solución de ({[3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-3-oxopropil]({2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il})carbamoil}metil)fosfonato de dietilo (25 mg, 0,032 mmol) en MeOH (1 ml) a 0 °C se añadió metóxido sódico (0,260 ml, 0,130 mmol). El baño de hielo se retiró y la agitación se continuó a ta durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (0,08 ml) y se concentró para dar el producto en bruto. Después, el producto en bruto se purificó usando HPLC de fase inversa, seguido de liofilización de las fracciones deseadas para proporcionar 20 mg de monotrifluoroacetato de (6R,10S)-10-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, en forma de un sólido de color amarillo.
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 1H), 7,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,37 (dd, J = 11,7, 5,1 Hz, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 2H), 2,94 - 2,85 (m, 2H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,52 - 2,40 (m, 2H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,61 - 1,46 (m, 7H), 1,28 - 1,13 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,83 - 0,71 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 501,8 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): TR = 5,94 min, pureza = >94,0 %.

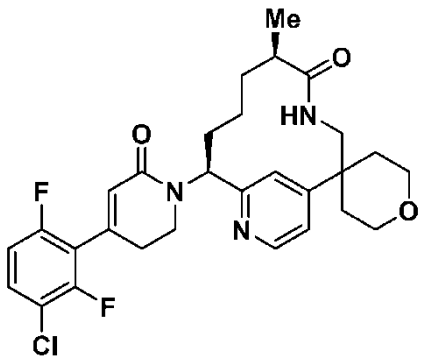
Ejemplo 11. Preparación de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-N-[(6R,10S)-2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, mono trifluoroacetato.



A una solución de ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, preparado como se describe en el Intermedio 11, (3,80 mg, 0,015 mmol), HOBT (9,14 mg, 0,060 mmol) y EDC (9,27 mg, 0,060 mmol) en DMF (0,3 ml) se añadió DIEA (26,1 µl, 0,149 mmol) y se agitó durante 15 minutos a ta. Después, a esta mezcla se añadió (6R,10S)-10-amino-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, bis trifluoroacetato, preparado como se describe en 10F, (15 mg, 0,03 mmol) en forma de una solución en DMF (0,550 ml). La mezcla de reacción se continuó agitando a ta durante 1,5 h más, después de lo cual el producto en bruto se purificó directamente usando cromatografía de HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron entre sí y se liofilizaron para dar 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-N-[(6R,10S)-2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, mono trifluoroacetato (3,6 mg, rendimiento del 20 %).

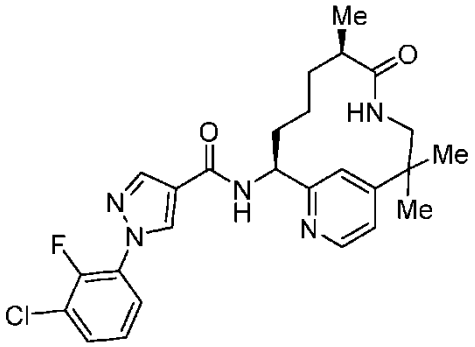
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 - 8,31 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,43 (td, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 5,22 - 5,12 (m, 1H), 3,56 (dd, J = 12,8, 10,9 Hz, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,98 - 1,89 (s, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,38 (d, J = 9,9 Hz, 6H), 1,31 - 1,22 (m, 1H), 1,19 - 1,08 (m, 1H), 0,79 (d, J = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 512,1 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método C): TR = 1,30 min, pureza = 99,0 %.

Ejemplo 12. Preparación de (6R,10S)-10-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-6-metil-4,12-diazaespiro[biciclo[9.3.1]pentadecano-2,4'-oxano]-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato.



Se preparó (6R,10S)-10-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-6-metil-4,12-diazaespiro[biciclo[9.3.1]pentadecano-2,4'-oxano]-1(15), 11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, de la misma manera que (6R,10S)-10-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, descrita en el Ejemplo 10, reemplazando isobutironitrilo en la etapa 10A por tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo. RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (td, J = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,58 (dd, J = 11,4, 5,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 3H), 3,95 - 3,85 (m, 3H), 3,71 (dd, J = 13,6, 9,8 Hz, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 3,04 - 2,97 (m, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 2,55 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,47 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 2H), 2,04 - 1,79 (m, 2H), 1,54 - 1,23 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,40 (s a, 1H). EM (IEN) m/z: 544,0 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): TR = 6,06 min, pureza = >95,0 %.

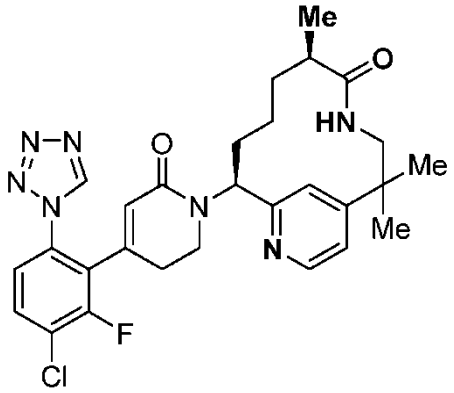
Ejemplo 13. Preparación de 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(6R,10S)-2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, mono trifluoroacetato.



Se preparó 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(6R,10S)-2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, mono trifluoroacetato, de la misma manera que 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-N-[(6R,10S)-2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15), 11,13-trien-10-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, mono trifluoroacetato, descrita en el Ejemplo 11, reemplazando ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico por ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico, preparado como se describe en el Intermedio **14**.

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,40 (td, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (s a, 2H), 7,22 - 6,95 (m, 1H), 5,24 - 5,14 (m, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 1,96 - 1,73 (m, 4H), 1,39 (d, J = 10,5 Hz, 6H), 1,32 - 1,22 (m, 1H), 1,22 - 1,11 (m, 1H), 0,79 (d, J = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 498,0 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método C): TR = 2,01 min, pureza = 100 %.

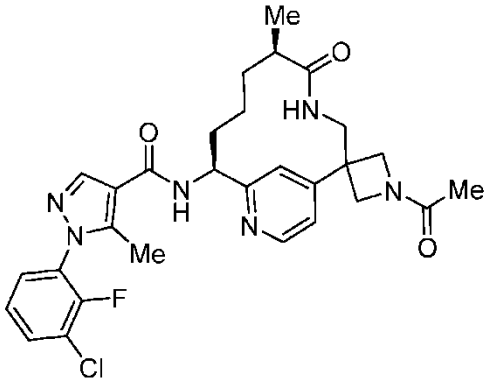
Ejemplo 14. Preparación de (6R,10S)-10-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-2,2,6-trimetil-4,12-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato.



Se preparó (6R,10S)-10-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, de la misma manera que (6R,10S)-10-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-2,2,6-trimetil-4,12-di-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, descrita en el Ejemplo 10, reemplazando 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona en la etapa 10G por 1-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona.

RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ 9,57 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,48 (dd, J = 11,8, 5,2 Hz, 1H), 3,72 (dt, J = 9,1, 3,7 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 13,8, 3,0 Hz, 1H), 2,69 - 2,44 (m, 3H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,55 - 1,49 (m, 7H), 1,43 - 1,31 (m, 4H), 0,96 (d, J = 6,9 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z:* 551,9 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): TR = 5,71 min, pureza = >94 %.

Ejemplo 15. Preparación de N-[(6'R,10'S)-1-acetil-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecanol-1'(15'),11',13'-trien-10'-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, mono trifluoroacetato.



15A. Preparación de 1-bencilazetidin-3-carbonitrilo.

A una solución de azetidin-3-carbonitrilo, HCl (1,5 g, 12,65 mmol) y (bromometil)benceno (1,503 ml, 12,65 mmol) en ACN (20 ml) se añadió TEA (5,29 ml, 38,0 mmol) y se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc (15 ml). Después, la capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 1-bencilazetidin-3-carbonitrilo (2,01 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z:* 201,1 $(M+H)^+$.

15B. Preparación de N-[(6'R,7'E,10'S)-1-bencil-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecanol-1'(15'),7',11',13'-tetraen-10'-il]carbamato de *terc*-butilo.

Se preparó N-[(6'R,7'E,10'S)-1-bencil-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),7',11',13'-tetraen-10'-il]carbamato de *terc*-butilo de la misma manera que N-[(6R,7E,10S)-2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),7,11,13-tetraen-10-il]carbamato de *terc*-butilo, descrita en 10D, reemplazando isobutironitrilo en la etapa 10A por 1-bencilazetidin-3-carbonitrilo, preparado como se describe en 15A. EM (IEN) *m/z:* 477,4 $(M+H)^+$.

15C. Preparación de N-[(6'R,10'S)-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-10'-il]carbamato de *terc*-butilo.

Se añadió Pd sobre carbono (0,0092 g, 0,0086 mmol) a un matraz de hidrogenación Parr® de 100 ml que contenía una solución de N-[(6'R,7'E,10'S)-1-bencil-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),7',11',13'-tetraen-10'-il]carbamato de *terc*-butilo (41 mg, 0,086 mmol) en EtOH (6 ml). El matraz se purgó con N_2 y se presurizó a 0,38 MPa (55 psi) de H_2 y se dejó en agitación durante 4 h. La reacción se filtró a través de una capa de Celite® y se concentró para producir N-[(6'R,10'S)-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-10'-il]carbamato de *terc*-butilo (15 mg, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) *m/z:* 389,4 $[M+H]^+$.

15D. Preparación de N-[(6'R,10'S)-1-acetil-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-10'-il]carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de N-[(6'R,10'S)-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-10'-il]carbamato de *terc*-butilo (15 mg, 0,039 mmol) en DCM (1 ml) se añadió DIEA (6,74 µl, 0,039 mmol) y se agitó a ta. Después, a esta mezcla se añadió Ac_2O (3,64 µl, 0,039 mmol) y se agitó a ta durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc (5 ml). Después, la capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para producir N-[(6'R,10'S)-1-acetil-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-10'-il]carbamato de *terc*-butilo (16,6 mg, rendimiento del 100 %). EM (IEN) *m/z:* 431,4 $(M+H)^+$.

15E. Preparación de (6'R,10'S)-t-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, bis trifluoroacetato.

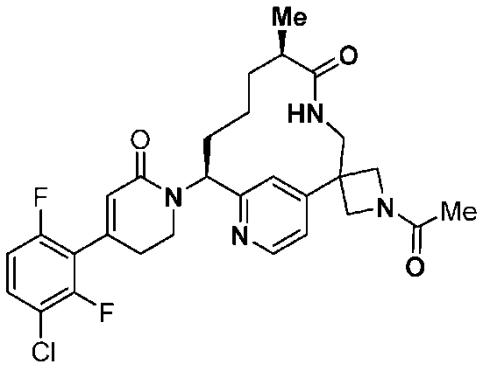
A una solución de N-[(6'R,10'S)-1-acetil-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-10'-il]carbamato de *terc*-butilo (15 mg, 0,045 mmol) en DCM (1,6 ml) se añadió TFA (0,40 ml, 5,2 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró para dar (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, bis trifluoroacetato, (15 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) *m/z:* 330,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15. Preparación de N-[(6'R,10'S)-1-acetil-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano-1'(15'),11',13'-trien-10'-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida,

mono trifluoroacetato.

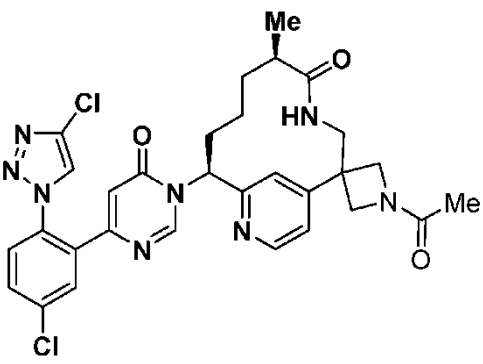
A una solución de ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, preparado como se describe en el Intermedio 11, (5,80 mg, 0,023 mmol), HOBT (13,9 mg, 0,091 mmol) y EDC (14,09 mg, 0,091 mmol) en DMF (0,4 ml) se añadió DIEA (39,6 µl, 0,227 mmol) y se agitó durante 15 minutos a ta. Después, a esta mezcla se añadió (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, bis trifluoroacetato, preparado como se describe en 15E, (15 mg, 0,045 mmol) en forma de una solución en DMF (0,6 ml). La mezcla de reacción se continuó agitando a ta durante 1 h más, después de lo cual el producto en bruto se purificó directamente usando cromatografía de HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron entre sí y se liofilizaron para dar N-[(6'R,10'S)-1-acetil-6'-metil-5'-oxo-4', 12'-diazaespiro [azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'), 11', 13'-trien-10'-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, mono trifluoroacetato (0,96 mg, rendimiento del 3 %). RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,39 - 8,22 (m, 2H), 7,75 (ddd, J = 8,1, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 5,37 - 5,27 (m, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 18,6, 9,6 Hz, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 3,54 - 3,42 (m, 1H), 2,59 (s a, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,18 - 2,02 (m, 2H), 1,97 (d, J = 3,1 Hz, 4H), 1,78 (s a, 1H), 1,57 - 1,39 (m, 3H), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z:* 567,3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): TR = 6,06 min, pureza = >90 %.

Ejemplo 16. Preparación de (6'R,10'S)-1-acetil-10'-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, mono trifluoroacetato.



Se preparó (6'R,10'S)-1-acetil-10'-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, mono trifluoroacetato, de la misma manera que el **Ejemplo 10**, reemplazando (6R,10S)-10-amino-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, bis trifluoroacetato, preparado como se describe en la etapa 10F, por (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, bis trifluoroacetato, preparado como se describe en la etapa **15E**.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (dd, *J* = 5,4, 2,3 Hz, 1H), 8,34 - 8,15 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,57 (td, J = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 9,2, 1,8 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,72 - 5,57 (m, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 1H), 4,43 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,89 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 2,52 (s a, 1H), 2,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,99 - 1,84 (m, 5H), 1,57 - 1,37 (m, 3H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z:* 557,6 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): TR = 5,90 min, pureza = >95 %.

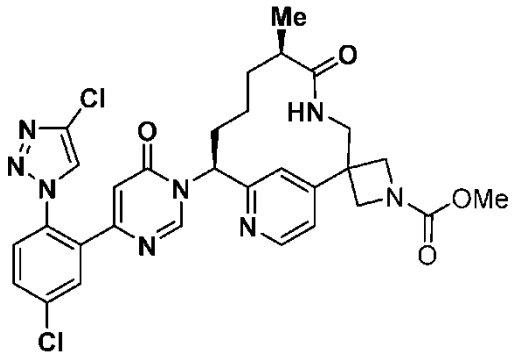
Ejemplo 17. Preparación de (6'R,10'S)-1-acetil-10'-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, mono trifluoroacetato.



Una solución de (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-

1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, bis trifluoroacetato, preparado como se describe en la etapa **15E**, en MeOH (1 ml) se añadió a un cartucho preenjuagado de resina MP Agilent StratoSpheres SPE PL-HCO_3. La filtración por gravedad, eluyendo con MeOH, produjo un filtrado transparente de color ligeramente amarillo. La concentración proporcionó (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido. Después, se preparó (6'R,10'S)-1-acetil-10'-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona siguiendo el mismo procedimiento que se describe con el **Ejemplo 1**, reemplazando (3R,6R,10S)-10-amino-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3-carboxilato de metilo, preparado como se describe en la etapa **1E**, por (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, mono trifluoroacetato. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,31 - 8,13 (m, 1H), 7,90 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 6,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 11,9, 5,3 Hz, 1H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 2H), 4,17 (dd, J = 19,8, 9,9 Hz, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 2,55 (s a, 1H), 2,28 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,08 - 1,86 (m, 5H), 1,47 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 2H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,38 (d, J = 10,3 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z:* 621,3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): TR = 7,08 min, pureza = >95 %.

Ejemplo 18. Preparación de (6'R,10'S)-10'-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trieno-1-carboxilato de metilo, mono trifluoroacetato.



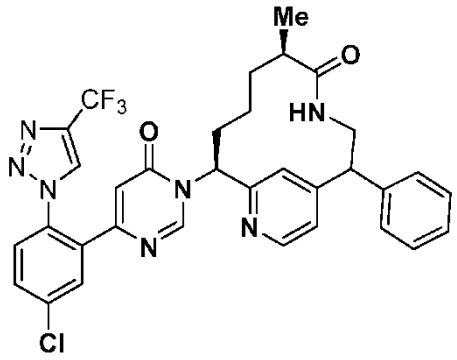
18A. Preparación de (6'R,10'S)-10'-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trieno-1-carboxilato de metilo.

A una solución de N-[(6'R,10'S)-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-10'-il]carbamato de *terc*-butilo (90 mg, 0,232 mmol), preparado como se describe en la etapa **15C**, en DCM (4 ml) se añadió DIEA (0,040 ml, 0,232 mmol) y se agitó a ta. Después, a esta mezcla se añadió cloroformiato de metilo (0,018 ml, 0,232 mmol) y se agitó a ta durante 5 min. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc (5 ml). Después, la capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para producir (6'R,10'S)-10'-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trieno-1-carboxilato de metilo (95 mg, rendimiento del 83 %). EM (IEN) *m/z:* 447,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18. Preparación de (6'R,10'S)-10'-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trieno-1-carboxilato de metilo, mono trifluoroacetato.

Se preparó (6'R,10'S)-10'-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11', 13'-trieno-1-carboxilato de metilo, mono trifluoroacetato, de la misma manera que el Ejemplo **17**, reemplazando (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 17, por (6'R,10'S)-10'-amino-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trieno-1-carboxilato de metilo, preparado de la misma manera que (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, bis trifluoroacetato, preparado como se describe en la etapa **15E**. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,38 - 8,35 (m, 1H), 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,34 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,39 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 12,0, 5,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 4,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,42 (dd, J = 13,8, 2,8 Hz, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,08 - 1,86 (m, 2H), 1,69 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 1,54 - 1,36 (m, 1H), 0,92 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,36 (d, J = 13,4 Hz, 1H). EM (IEN) *m/z:* 637,3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): TR = 8,05 min, pureza = >95 %.

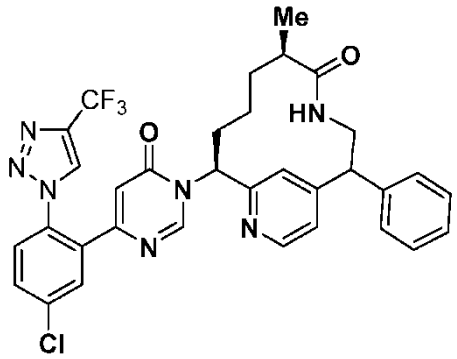
Ejemplo 19. Preparación de (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-l-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato (Pico 1 de la HPLC PREP.).



Se preparó *(6R,* 10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, de la misma manera que con el **Ejemplo 17**, reemplazando (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, preparada como se describe en el **Ejemplo 17**, por (6R,10S)-10-amino-6-metil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, preparada de la misma manera que (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, bis trifluoroacetato, preparada como se describe en la etapa **15E**, y reemplazando azetidin-3-carbonitrilo en la etapa **15A** por 2-fenilacetonitrilo. La purificación del compuesto final en HPLC prep. produjo el producto deseado, (6R, 10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, como el primer pico en la HPLC prep.

RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,82 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 3H), 7,47 - 7,36 (m, 5H), 6,46 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 11,3, 5,2 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,79 (dt, J = 13,9, 4,7 Hz, 1H), 2,36 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 1H), 1,56 - 1,26 (m, 3H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95 - 0,83 (m, 1H). EM (IEN) *m/z:* 648,3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): TR = 9,86 min, pureza = >90 %.

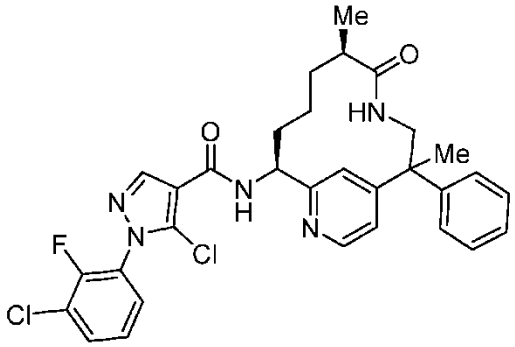
Ejemplo 20. Preparación de (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato (Pico 2 de la HPLC PREP.).



Se preparó (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, de la misma manera que con el **Ejemplo 17**, reemplazando (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, preparada como se describe en el **Ejemplo 17**, por (6R,10S)-10-amino-6-metil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, preparado de la misma manera que (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, bis trifluoroacetato, preparada como se describe en la etapa **15E**, y reemplazando azetidin-3-carbonitrilo en la etapa **15A** por 2-fenilacetonitrilo. La purificación del compuesto final en HPLC prep. produjo el producto deseado, (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, como el segundo pico en la HPLC prep. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 22 Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 6H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,07 (dd, J = 12,0, 5,0 Hz, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 12,4, 4,1 Hz, 1H), 2,56 (dd, J =

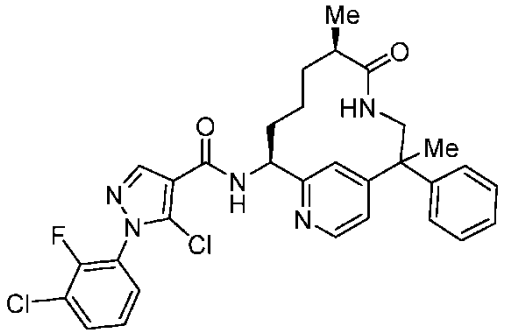
10,6, 5,3 Hz, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,54 - 1,37 (m, 2H), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,59 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z:* 648,3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): TR = 10,09 min, pureza = >95 %.

Ejemplo 21. Preparación de 5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(6R,10S)-2,6-dimetil-5-oxo-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, mono trifluoroacetato.



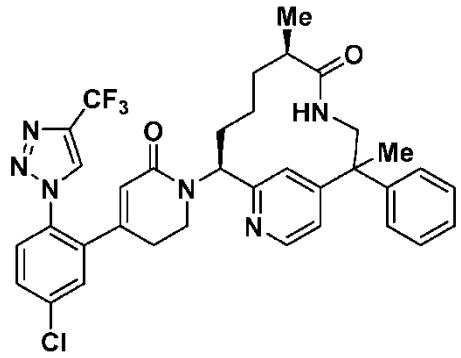
Se preparó 5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(6R,10S)-2,6-dimetil-5-oxo-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15), 11,13-trien-10-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, mono trifluoroacetato, de la misma manera que con el **Ejemplo 11**, reemplazando (6R,10S)-10-amino-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, bis trifluoroacetato, preparado como se describe en la etapa **10F**, por (6R,10S)-10-amino-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, bis trifluoroacetato, preparado de un modo similar al descrito en la etapa **10F**, reemplazando isobutironitrilo en la etapa **10A** por ácido 2-fenilpropanonitrilo y usando 5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico, preparado como se describe en el Intermedio **13** como el compañero de acoplamiento de la etapa final. La purificación del compuesto final en HPLC prep. produjo el producto deseado, (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, como el primer pico en la HPLC prep. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 8,2, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,0, 6,5, 1,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,35 (m, 6H), 7,27 (dd, J = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 13,0, 9,7 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 13,2, 3,3 Hz, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,35 - 2,06 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,79 - 1,65 (m, 1H), 1,57 - 1,40 (m, 2H), 1,00 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,61 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z:* 594,3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): TR = 7,32 min, pureza = >95 %.

Ejemplo 22. Preparación de 5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(6R,10S)-2,6-dimetil-5-oxo-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, monotrifluoroacetato.



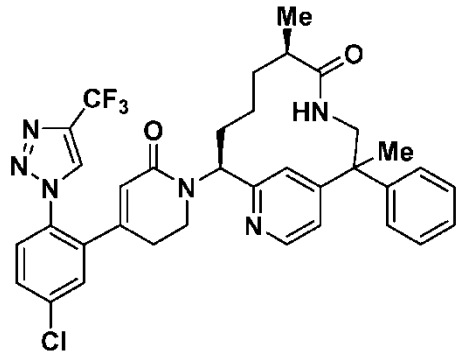
Se preparó 5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(6R,10S)-2,6-dimetil-5-oxo-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15), 11,13-trien-10-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, mono trifluoroacetato, de la misma manera que con el **Ejemplo 11**, reemplazando (6R,10S)-10-amino-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, bis trifluoroacetato, preparado como se describe en la etapa 10F, por (6R,10S)-10-amino-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, bis trifluoroacetato, preparado de un modo similar al descrito en la etapa **10F**, reemplazando isobutironitrilo en la etapa **10A** por ácido 2-fenilpropanonitrilo y usando 5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico, preparado como se describe en el Intermedio **13** como el compañero de acoplamiento de la etapa final. La purificación del compuesto final en HPLC prep. produjo el producto deseado, (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, como el segundo pico en la HPLC prep. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 6,1, 1,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,31 (m, 8H), 5,22 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,19 - 1,99 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,68 - 1,41 (m, 3H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,41 - 0,26 (m, 1H). EM (IEN) *m/z:* 594,3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): TR = 7,52 min, pureza = >90 %.

Ejemplo 23. Preparación de (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato.



Se preparó (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, de la misma manera que con el **Ejemplo 10**, reemplazando (6R,10S)-10-amino-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1] pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, bis trifluoroacetato, preparado como se describe en la etapa **10F**, por (6R,10S)-10-amino-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, bis trifluoroacetato, preparado de un modo similar al descrito en la etapa **10F**, reemplazando isobutironitrilo en la etapa **10A** por 2-fenilpropanonitrilo y usando 5-1-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona, preparada como se describe en el Intermedio **9**, en la etapa **10G**, en lugar de 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona. La purificación del compuesto final en HPLC prep. produjo el producto deseado, (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, como el primer pico en la HPLC prep. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,44 - 7,25 (m, 5H), 6,79 (s a, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,57 - 4,48 (m, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 3,17 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,52 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 2,27 (s a, 3H), 1,81 (m, 4H), 1,71 (s a, 1H), 1,53 - 1,40 (m, 1H), 1,17 (s a, 1H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,77 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z:* 663,3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): TR = 7,88 min, pureza = >95 %.

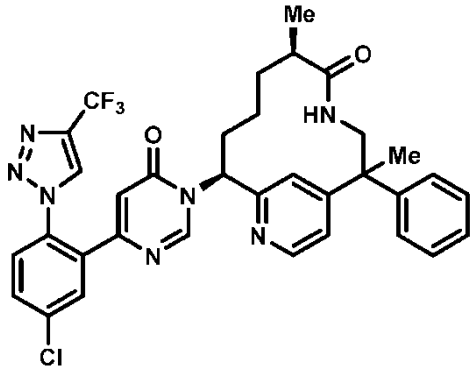
Ejemplo 24. Preparación de (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato.



Se preparó (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, de la misma manera que con el **Ejemplo 10**, reemplazando (6R,10S)-10-amino-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1] pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, bis trifluoroacetato, preparado como se describe en la etapa **10F**, por (6R,10S)-10-amino-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, bis trifluoroacetato, preparado de un modo similar al descrito en la etapa **10F**, reemplazando isobutironitrilo en la etapa **10A** por 2-fenilpropanonitrilo y usando 5-1-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona, preparada como se describe en el Intermedio **9**, en la etapa **10G**, en lugar de 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona. La purificación del compuesto final en HPLC prep. produjo el producto deseado, (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, como el segundo pico en la HPLC prep. RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s. a., 1H), 8,57 (s a, 1H), 7,82 - 7,60 (m, 4H), 7,52 (s a, 1H), 7,39 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 6,91 (s a, 1H), 5,77 (s a, 1H), 5,56 (s a, 1H), 4,13 (s a, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 1H), 3,68 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 2,61 (s a, 1H), 2,42 - 2,09 (m, 2H),

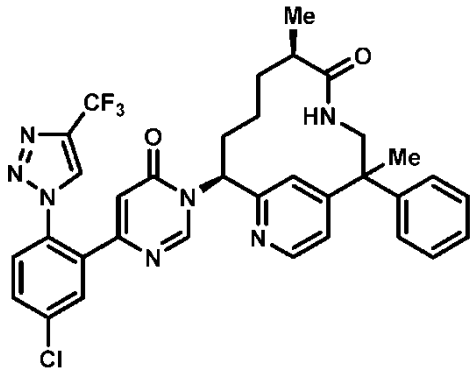
1,81 (s a, 1H), 1,69 (s a, 3H), 1,59 (s a, 1H), 1,34 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,35 (s a, 1H). EM (IEN) *m/z:* 663,3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): TR = 8,01 min, pureza = >95 %.

Ejemplo 29. Preparación de (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato



Se preparó (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, de la misma manera que con el **Ejemplo 17**, reemplazando (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, preparada como se describe en el **Ejemplo 17**, por (6R,10S)-10-amino-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, preparado de la misma manera que (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, bis trifluoroacetato, preparado como se describe en la etapa **15E**, y reemplazando azetidin-3-carbonitrilo en la etapa **15A** por 2-fenilpropanonitrilo. La purificación del compuesto final mediante HPLC prep. de fase inversa produjo el producto deseado, (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, como el primer pico en eluirse de la HPLC prep. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,46 - 7,28 (m, 5H), 6,53 - 6,46 (m, 2H), 6,04 (dd, J = 11,9, 4,9 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,20 (s a, 1H), 1,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,39 - 1,20 (m, 3H), 0,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z:* 662,2 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método C): TR = 2,00 min, pureza = >99 %.

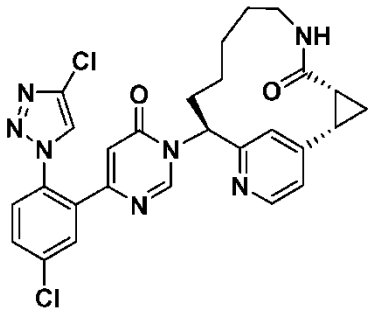
Ejemplo 30. Preparación de (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato



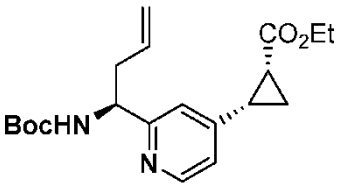
Se preparó (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, mono trifluoroacetato, de la misma manera que con el **Ejemplo 17**, reemplazando (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, preparada como se describe en el **Ejemplo 17**, por (6R,10S)-10-amino-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona, preparado de la misma manera que (6'R,10'S)-1-acetil-10'-amino-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona, bis trifluoroacetato, preparado como se describe en la etapa **15E**, y reemplazando azetidin-3-carbonitrilo en la etapa **15A** por 2-fenilpropanonitrilo. La purificación del compuesto final mediante HPLC prep. de fase inversa produjo el producto deseado, (6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona,

mono trifluoroacetato, como el segundo pico en eluirse de la HPLC prep. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,84 - 7,71 (m, 3H), 7,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,06 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 11,9, 4,9 Hz, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 1H), 3,60 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,56 (s a, 1H), 2,09 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,63 (s a, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,29 - 1,08 (m, 3H), 0,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H). EM (IEN) *m/z:* 662,9 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método C): TR = 2,05 min, pureza = >99 %.

Ejemplo 31. Preparación del Ejemplo 31. Preparación de (2S,4R,12S)-12-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona, trifluoroacetato.

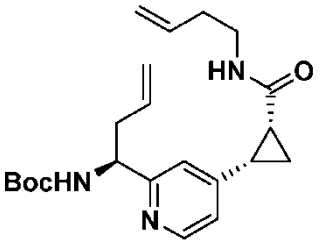


31A. Preparación de (1R,2S)-2-{2-[(1S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}ciclo-propano-1-carboxilato de etilo.



Un vial de presión de 2 dracmas que contenía (1S,2S)-2-yodociclopropano-1-carboxilato (0,083 g, 0,34 mmol), ácido {2-[(1S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}borónico, TFA (0,100 g, 0,25 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,020 g, 0,025 mmol) y Cs_2CO_3 (0,241 g, 0,74 mmol) se desgasificó con argón durante 10 min. Después, se añadieron dioxano desgasificado (1,1 ml) y agua desionizada desgasificada (0,55 ml). El vial se cerró herméticamente con una tapa de rosca que contenía un septo de teflón y la reacción se calentó a 90 °C. Después de 20 h, la reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar un residuo de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa. Las fracciones puras se neutralizaron con $NaHCO_3$ sat. y se concentraron para dar un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se repartió entre EtOAc/agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar (1R,2S)-2-{2-[(1S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}ciclopropano-1-carboxilato de etilo (0,045 g, rendimiento del 51 %) en forma de un residuo incoloro y transparente. EM (IEN) *m/z:* 361,1 $(M+H)^+$.

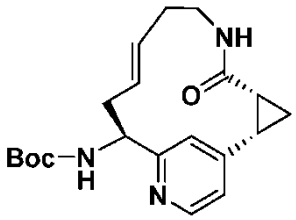
31B. Preparación de N-[(1S)-1-{4-[(1S,2R)-2-[(but-3-en-1-il) carbamoil]ciclopropil]piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.



A una solución transparente de color pardo pálido de (1R,2S)-2-{2-[(1S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}ciclopropano-1-carboxilato de etilo (0,138 g, 0,38 mmol) en THF (1,9 ml) se añadió una solución incolora y transparente de LiOH (0,161 g, 3,83 mmol) en agua (1,9 ml). A la mezcla turbia resultante se añadió MeOH (0,300 ml). La mezcla turbia se agitó vigorosamente a ta. Después de 20 h, la reacción se concentró casi a

sequedad. Se añadió agua y la solución se acidificó a pH 3-4 con HCl 1,0 N para dar una suspensión de color blanco. La suspensión se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar ácido (1R,2S)-2-{2-[(1S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}ciclopropano-1-carboxílico (0,117 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z:* 333,1 $(M+H)^+$. A una solución incolora y transparente enfriada (-5 °C) de ácido (1*R,2S)-2-{2-[(1* S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}ciclopropano-1-carboxílico (0,140 g, 0,42 mmol) en EtOAc (2,81 ml) y DMF (1 ml) se añadió but-3-en-1-amina (0,046 ml, 0,51 mmol) y piridina (0,068 ml, 0,84 mmol). A continuación, Se añadió gota a gota T3P (0,38 ml, 0,63 mmol). La solución transparente de color amarillo resultante se dejó calentar a ta. Después de 3 h, la reacción se diluyó con EtOAc, agua y K_2HPO_4 1,5 M. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo que pesaba 0,157 g. La purificación por cromatografía de fase normal dio N-[(1S)-1-{4-[(1S,2R)-2-[(but-3-en-1-il)carbamoil]ciclopropil]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,126 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z:* 386,2 $(M+H)^+$.

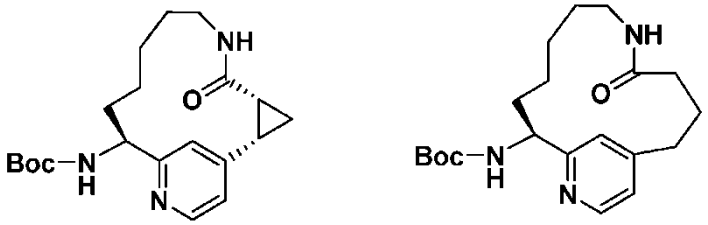
31C. Preparación de N-[(2*S*,4*R*,9*E*,12*S*)-5-oxo-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-12-il]carbamato de *terc*-butilo.



En un MFR de 100 ml secado a la llama se añadió N-[(1S)-1-{4-[(1S,2R)-2-[(but-3-en-1-il) carbamoil]ciclopropil]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0,063 g, 0,16 mmol), pTsOH (0,033 g, 0,17 mmol) y DCM (32,7 ml). La solución transparente de color amarillo se desgasificó con argón durante 30 min. Después, la reacción se calentó a 40 °C durante 1 h. Después, se añadió gota a gota una solución de Grubbs II (0,028 g, 0,033 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C. La reacción se detuvo después de 2 h y se enfrió a ta. La reacción se lavó con $NaHCO_3$ sat., salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un sólido de color naranja pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa. Las fracciones puras se neutralizaron con $NaHCO_3$ sat. y se concentraron para dar un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se repartió entre EtOAc/agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar N-[(2S,4*R*,9*E*,12S)-5-oxo-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-12-il]carbamato (0,038 g, rendimiento del 65 %) en forma de un residuo transparente e incoloro. EM (IEN) *m/z:* 358,5 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, 60 °C, CD_3OD) δ 8,31 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,42 - 5,33 (m, 1H), 4,86 - 4,77 (m, 1H), 4,70 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,52 - 2,36 (m, 3H), 2,22 - 2,04 (m, 3H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,47 - 1,30 (m, 9H), 1,28 - 1,23 (m, 1H).

31D. Preparación de N-[(2S,4R,12S)-5-oxo-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$] heptadeca-1(17),13,15-trien-12-il]carbamato de *terc*-butilo y

31E. Preparación de N-[(12S)-5-oxo-6,14-diazabiciclo[11,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trien-12-il]carbamato de *terc*-butilo.

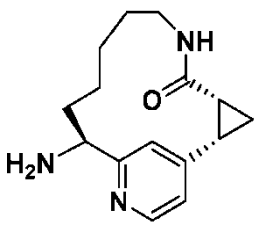


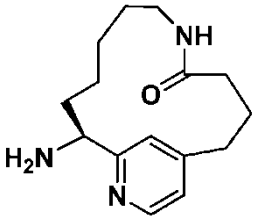
Una solución incolora y transparente de N-[(2S,4*R*,9*E*,12S)-5-oxo-6,14-diazatriciclo [11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-12-il]carbamato de *terc*-butilo (0,038 g, 0,106 mmol) en EtOH (4,25 ml) se desgasificó con argón durante varios minutos y después se añadió Pd al 10 %-C (0,011 g, 10,63 µmol). La reacción se purgó con hidrógeno de un globo durante varios minutos y después la reacción se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno. Después de 24 h, la reacción se detuvo y se evacuó tres veces con argón/vacío. Después, se añadió Celite® y la reacción se filtró eluyendo con EtOH. El filtrado incoloro y transparente se concentró para dar una mezcla de N-[(2S,4R,12S)-5-oxo-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$] heptadeca-1(17),13,15-trien-12-il]carbamato de *terc*-butilo y N-[(12S)-5-oxo-6,14-diazabiciclo[11,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trien-12-il]carbamato de *terc*-butilo (0,0300 g,

rendimiento del 79 %) en forma de un residuo transparente e incoloro. La mezcla se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Para 31D: EM (IEN) *m/z:* 360,5 $(M+H)^+$. Para 31E: EM (IEN) *m/z:* 362,5 $(M+H)^+$.

31F. Preparación de (2S,4R,12S)-12-amino-6,14-diazatriciclo[11,3,1,0^{24}]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona y

31G. Preparación de (12S)-12-amino-6,14-diazabiciclo[11,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona.



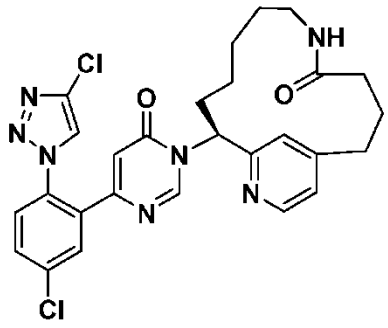


Una solución incolora y transparente de una mezcla N-[(2S,4R,12S)-5-oxo-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$] hepta-deca-1(17),13,15-trien-12-il]carbamato de *terc*-butilo y N-[(12S)-5-oxo-6,14-diazabiciclo[11,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trien-12-il]carbamato de *terc*-butilo (0,0300 g, 0,083 mmol) en TFA al 30 % en DCM (3 ml, 0,083 mmol) se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró para dar un residuo de color pardo pálido. El residuo se disolvió en DCM y se concentró. Esto se repitió dos veces más para dar un residuo transparente de color pardo pálido. Este residuo se disolvió en MeOH (1 ml) para dar una solución transparente de color pardo pálido. La solución se puso en un cartucho preenjuagado de resina MP Agilent StratoSpheres SPE PL-HCO_3. La filtración por gravedad, eluyendo con MeOH, dio un filtrado incoloro y transparente, que se concentró para dar una mezcla de (2S,4R,12S)-12-amino-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona y (12S)-12-amino-6,14-diazabiciclo[11,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona (0,020 g, rendimiento del 92 %) en forma de una espuma de color blanquecino. Para 31F: EM (IEN) *m/z:* 260,1 $(M+H)^+$. Para 31G: EM (IEN) *m/z:* 262,1 $(M+H)^+$.

31H. Preparación de (2S,4R,12S)-12-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona, trifluoroacetato.

En un vial de 1 dracma que contenía una suspensión de color amarillo de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,024 g, 0,077 mmol) y HATU (0,038 g, 0,10 mmol) en CH_3CN (0,77 ml) se añadió DBU (0,017 ml, 0,12 mmol). La solución de color naranja-pardo resultante se agitó a ta durante 20 min. Después, se añadió una solución transparente de color pardo pálido de una mezcla de (2S,4R,12S)-12-amino-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona y (12S)-12-amino-6,14-diazabiciclo[11,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona (0,020 g, 0,077 mmol) en DMF (0,77 ml). La reacción se agitó durante una noche a ta. Después de 16 h, la reacción se detuvo. Se añadió MeOH (0,2 ml) y la reacción se purificó por cromatografía de fase inversa, lo que dio, después de la concentración y liofilización, (2S,4R,12S)-12-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona, trifluoroacetato, (0,0163 g, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z:* 550,1 (M+H)+ y 552,1 (M+2+H)+. RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 5,5, 1,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,36 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 12,4, 3,6 Hz, 1H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 2,91 (dt, J = 13,9, 4,6 Hz, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 2H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 1,79 (c, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 3H), 1,33 - 1,14 (m, 3H), 0,90 - 0,79 (m, 1H). HPLC analítica (Método A), TR = 6,21 min, pureza = 99,6 %. Ki de Factor XIa = 12,7 nM, Ki de calicreína plasmática = 81,4 nM.

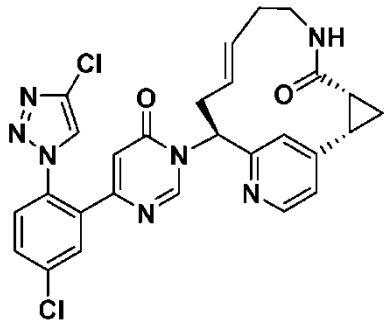
Ejemplo 32. Preparación de (12S)-12-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6,14-diazabiciclo[11,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona, trifluoroacetato.



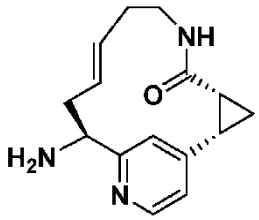
En un vial de 1 dracma que contenía una suspensión de color amarillo de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,024 g, 0,077 mmol) y HATU (0,038 g, 0,10 mmol) en CH_3CN (0,77 ml) se añadió DBU

(0,017 ml, 0,12 mmol). La solución de color naranja-pardo resultante se agitó a ta durante 20 min. Después, se añadió una solución transparente de color pardo pálido de una mezcla de (2S,4R,12S)-12-amino-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona y (12S)-12-amino-6,14-diazabiciclo[11,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona (0,020 g, 0,077 mmol), preparada como se describe en los Ejemplos 31F y 31G, en DMF (0,77 ml). La reacción se agitó durante una noche a ta. Después de 16 h, la reacción se detuvo. Se añadió MeOH (0,2 ml) y la reacción se purificó por cromatografía de fase inversa, lo que dio, después de la concentración y liofilización, (12S)-12-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6,14-diazabiciclo[11,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona, trifluoroacetato, (0,0023 g, rendimiento del 4 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 552,1 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (500 MHz, 60 °C, CD_3OD) δ 8,69 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,52 - 8,49 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,49 (m, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 1H), 6,34 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,88 (dd, J = 12,7, 3,3 Hz, 1H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 2,98 - 2,91 (m, 1H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,73 - 2,57 (m, 2H), 2,31 - 2,20 (m, 3H), 2,11 - 1,93 (m, 2H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,49 - 1,11 (m, 5H). HPLC analítica (Método A), TR = 6,36 min, pureza = 94,1 %. Ki de Factor XIa = 27,8 nM, Ki de calicreína plasmática = 1.890 nM.

Ejemplo 33. Preparación de (2S,4R,9E,12S)-12-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-5-ona, trifluoroacetato.



33A. Preparación de (2S,4R,9E,12S)-12-Amino-6,14-diazatriciclo[11,3,1,0^{24}]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-5-ona.



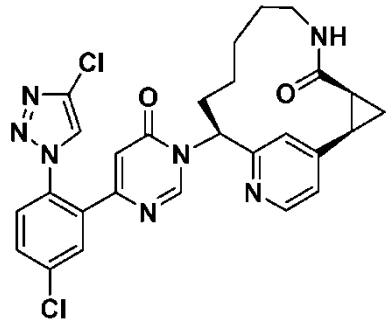
Una solución incolora y transparente de N-[(2S,4R,9E,12S)-5-oxo-6,14-diazatriciclo [11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-12-il]carbamato de *terc*-butilo (0,0300 g, 0,084 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 31C, en TFA al 30 % en DCM (3 ml, 0,084 mmol) se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró para dar un residuo de color pardo pálido. El residuo se disolvió en DCM y se concentró. Esto se repitió dos veces más para dar un residuo transparente e incoloro. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) para dar una solución transparente e incolora. La solución se puso en un cartucho preenjuagado de resina MP Agilent StratoSpheres SPE PL-HCO_3. La filtración por gravedad, eluyendo con MeOH, dio un filtrado transparente e incoloro, que se concentró para dar (2S,4R,9E,12S)-12-amino-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-5-ona (0,0218 g, rendimiento del 101 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 258,2 $(M+H)^+$.

33B. Preparación de (2S,4R,9E,12S)-12-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,3,15-tetraen-5-ona, trifluoroacetato.

En un vial de 1 dracma que contenía una suspensión de color amarillo de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0,024 g, 0,078 mmol) y HATU (0,038 g, 0,101 mmol) en CH_3CN (0,78 ml) se añadió DBU (0,018 ml, 0,12 mmol). La solución de color naranja-pardo resultante se agitó a ta durante 20 min. Después, se añadió una solución transparente de color pardo pálido de (2S,4R,9E,12S)-12-amino-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-5-ona (0,020 g, 0,078 mmol) en DMF (0,78 ml). La reacción se agitó durante una noche a ta. Después de 19 h, la reacción se detuvo y se diluyó con MeOH (0,20 ml). La purificación por cromatografía de fase inversa dio ((2S,4R,9E,12S)-12-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-5-ona, trifluoroacetato (0,0294 g, rendimiento del 57 %).
EM (IEN) *m/z:* 548,3 $(M+H)^+$. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H),

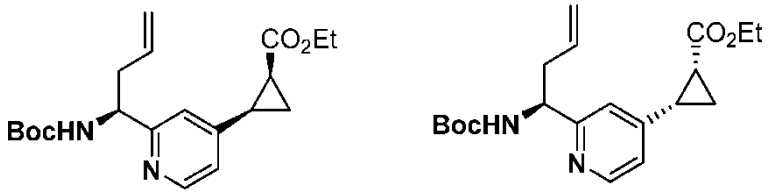
7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,38 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,67 (dd, J = 12,2, 2,7 Hz, 1H), 5,48 - 5,38 (m, 1H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 3,14 - 3,00 (m, 2H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,76 (c, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,26 - 1,17 (m, 1H). HPLC analítica (Método B), TR = 1,52 min, pureza = 99 %. Ki de Factor XIa = 355 nM, Ki de calicreína plasmática = 3.610 nM.

Ejemplo 34. Preparación de (2R,4S,12S)-12-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona, trifluoroacetato.



34A. Preparación de (1S,2R)-2-{2-[(1S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}ciclopropano-1-carboxilato de etilo y

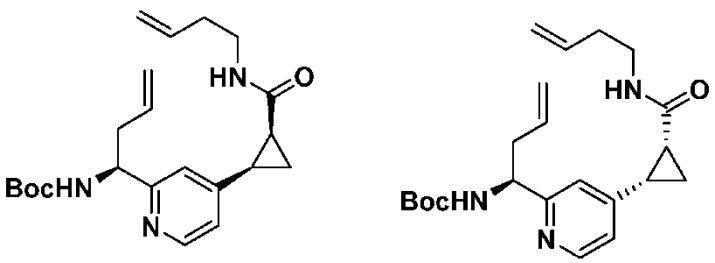
31A. Preparación de (1R,2S)-2-{2-[(1S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}ciclopropano-1-carboxilato de etilo.



Una mezcla diastereomérica de (1S,2R)-2-{2-[(1S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}ciclopropano-1-carboxilato de etilo y (1R,2S)-2-{2-[(1S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}ciclopropano-1-carboxilato de etilo (0,161 g, rendimiento del 80 %) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31A, reemplazando (1S,2S)-2-yodociclopropano-1-carboxilato de etilo por *cis*-2-yodociclopropano-1-carboxilato de etilo racémico.
EM (IEN) m/z: 361,1 $(M+H)^+$

34B. Preparación de N-[(1S)-1-{4-[(1R,2S)-2-[(but-3-en-1-il) carbamoil]ciclopropil]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo y

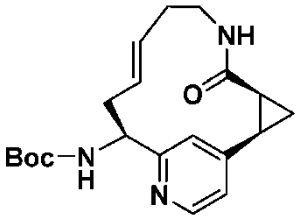
31B. Preparación de N-[(1S)-1-{4-[(1S,2R)-2-[(but-3-en-1-il) carbamoil]ciclopropil]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

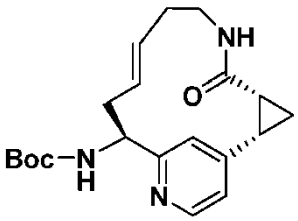


Una mezcla diastereomérica de N-[(1S)-1-{4-[(1R,2S)-2-[(but-3-en-1-il) carbamoil]ciclopropil]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo y N-[(1S)-1-{4-[(1S,2R)-2-[(but-3-en-1-il)carbamoil]ciclopropil]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato *terc*-butilo (0,1506 g, rendimiento 89 %) se preparó como se describe en el Ejemplos 31B, reemplazando (1R,2S)-2-{2-[(1S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}ciclopropano-1-carboxilato de etilo por una mezcla diastereomérica de (1S,2R)-2-{2-[(1S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}ciclopropano-1-carboxilato de etilo y (1R,2S)-2-{2-[(1S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}ciclopropano-1-carboxilato de etilo. EM (IEN) *m/z:* 386,2 $(M+H)^+$

34C. Preparación de N-[(2R,4S,9E,12S)-5-oxo-6,14-diazatriciclo [11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-12-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero A) y

31C. Preparación de N-[(2S,4R,9E,12S)-5-oxo-6,14-diazatriciclo [11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-12-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero B).

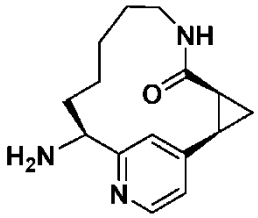




Una mezcla diastereomérica de N-[(2R,4S,9E,12S)-5-oxo-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2\ 4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-12-il]carbamato de *terc*-butilo y N-[(2S,4R,9E,12S)-5-oxo-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-12-il]carbamato de *terc*-butilo (0,0842 g, rendimiento del 64 %) se preparó como se describe en el Ejemplo 31C, reemplazando N-[(1S)-1-{4-[(1S,2R)-2-[(but-3-en-1-il) carbamoil]ciclopropil]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo por una mezcla diastereomérica de (1S,2R)-2-{2-[(1S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il}ciclopropano-1-carboxilato de etilo y (1R,2S)-2-{2-[(1S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]piridin-4-il} ciclopropano-1-carboxilato de etilo. Los diastereómeros se separaron por cromatografía de fase normal (Hex/EtOAc), lo que dio N-[(2R,4S,9E,12S)-5-oxo-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2\ 4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-12-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero A, 0,0372 g, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color blanco y N-[(2S,4R,9E,12S)-5-oxo-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-12-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero B, 0,0300 g, rendimiento del 23 %) como un residuo incoloro y transparente.

Diastereómero A:
EM (IEN) m/z: 358,2 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, 60 °C, CD_3OD) δ 8,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,41 - 5,31 (m, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,53 - 4,46 (m, 1H), 3,47 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,60 - 2,46 (m, 2H), 2,21 - 2,01 (m, 4H), 1,74 - 1,68 (m, 1H), 1,46 - 1,28 (m, 9H), 1,23 - 1,18 (m, 1H).
Diastereómero B:
EM (IEN) *m/z:* 358,2 $(M+H)^+$. RMN ^1H (500 MHz, 60 °C, CD_3OD) δ 8,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,42 - 5,33 (m, 1H), 4,86 - 4,77 (m, 1H), 4,70 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,52 - 2,36 (m, 3H), 2,22 - 2,04 (m, 3H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,47 - 1,30 (m, 9H), 1,28 - 1,23 (m, 1H).

34D. Preparación de (2R,4S,12S)-12-amino-6,14-diazatriciclo[11,3,1,0^{24}]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona.



El compuesto, (2R,4S,12S)-12-amino-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona, (0,0263 g, rendimiento del 96 %) se preparó como se describe en los Ejemplos 31D y 31F, reemplazando N-[(2S,4R,9E,12S)-5-oxo-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-12-il]carbamato de *terc*-butilo por N-[(2R,4S,9E,12S)-5-oxo-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-12-il]carbamato de *terc*-butilo (Diastereómero A). EM (IEN) m/z: 260,1 $(M+H)^+$.

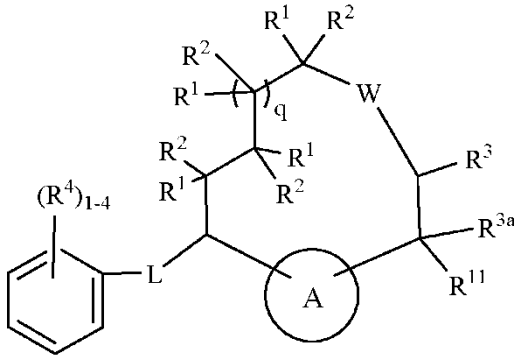
34E. Preparación de (2R,4S,12S)-12-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona, trifluoroacetato

El Compuesto, (2R,4S,12S)-12-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona, trifluoroacetato, (0,0122 g, rendimiento del 32 %, sólido de color blanquecino) se preparó como se describe en el Ejemplo 31H, reemplazando una mezcla de (2S,4R,12S)-12-amino-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona y (12S)-12-amino-6,14-diazabiciclo[11,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona por (2R,4S,12S)-12-amino-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona. EM (IEN) m/z: 550,1 (M+H)+ y 552,1 (M+2+H)+. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,4,

2,3 Hz, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,34 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 12,5, 3,7 Hz, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 2,78 - 2,72 (m, 1H), 2,69 - 2,63 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,79 - 1,73 (m, 1H), 1,71 - 1,53 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,34 - 1,10 (m, 3H), 0,98 - 0,86 (m, 1H). HPLC analítica (Método A), TR = 6,82 min, pureza = 99,2 %. Ki de Factor XIa = 96 nM, Ki de calicreína plasmática = 3.100 nM.

REIVINDICACIONES

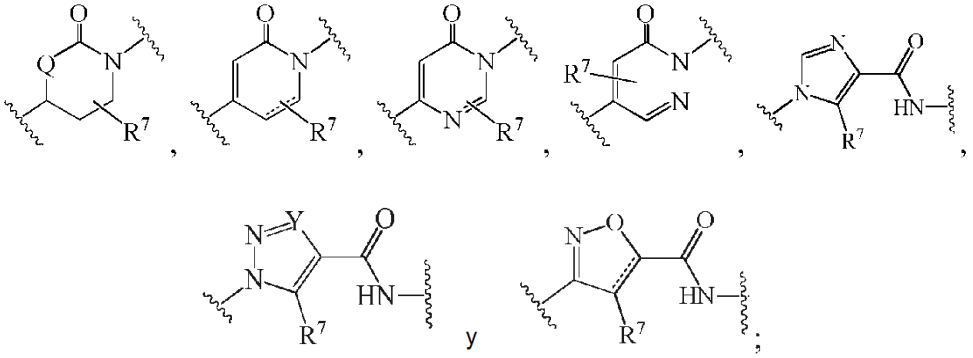
1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

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

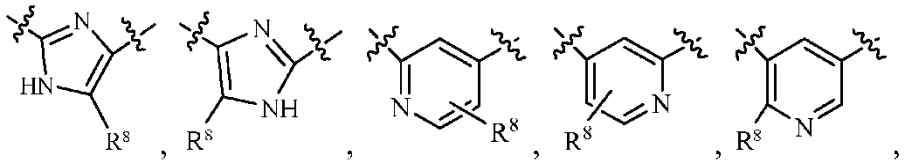
L se selecciona independientemente entre



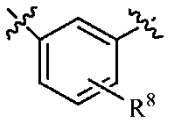
y

;

---- es un enlace opcional;
Q se selecciona independientemente entre O, NH y CH_2;
Y se selecciona independientemente entre N y CR^7;
W se selecciona independientemente entre -C(O)NH, -NHC(O)- y -NHC(O)CH_2-;
el anillo A se selecciona independientemente entre



y



;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R^e, OR^b y cicloalquilo C_{3-5} sustituido con 1-4 R^6;
como alternativa, dos grupos R^1 adyacentes forman un enlace;
R^3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5, alquenilo C_{2-4} sustituido con 1-5 R^5, alquinilo C_{2-4} sustituido con 1-5 R^5, $-(CH_2)_n$-CN, $-(CH_2)_n$-OR^b, $-(CH_2)_n$-$OC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-NR^aR^a, $-(CH_2)_n$-$C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n$-$C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_n$-$NR^aC(N\text{-}CN)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-

$NR^aC(NH)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-N=CR^bNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^a-R^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pR^c$, $-(CR_dR_d)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 1-5 R^5 y $-(CR_dR_d)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R^5;

R^{3a} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};

como alternativa, R^{3a} y R^3 se toman juntos para formar un anillo carbocíclico C_{3-6} saturado, en donde el anillo carbocíclico está sustituido con R^{3c};

como alternativa, R^{3a} y R^{11} se toman juntos para formar un anillo heterocíclico o carbocíclico C_{3-6} que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{3b}, O y S, en donde el anillo carbocíclico o heterocíclico está sustituido con R^{3c};

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

R^{3c} se selecciona independientemente entre H, NO_2, =O, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5, alquenilo C_{2-4} sustituido con 1-5 R^5, alquinilo C_{2-4} sustituido con 1-5 R^5, CN, $-(CH_2)_n-OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(N-CN)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(NH)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-N=CR^bNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pR^c$, $-(CR_dR_d)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 1-5 R^5 y $-(CR_dR_d)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R^5;

R^4 se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 R^{10}, $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-NR^aC(N-CN)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(NH)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-N=CR^bNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_n-NR^aS(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n$-arilo sustituido con 1-5 R^{10}, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-5 R^{10} y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con 1-5 R^{10};

R^5, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, $-(CH_2)_n-OR^b$, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halógeno, alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-OR^b$, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

R^6 se selecciona independientemente entre H, 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} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

R^7 se selecciona independientemente entre H, CN, OR^b, halógeno, NR^aR^a y alquilo C_{1-3} sustituido con 0-5 R^e;

R^8 se selecciona independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, CN, cicloalquilo C_{3-6}, arilo y heterociclo de 5 a 6 miembros;

R^{10}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^aR^a$, $C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, $C(=NOH)NH_2$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, arilo sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

R^{11} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y arilo;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

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

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R^e;

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

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

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

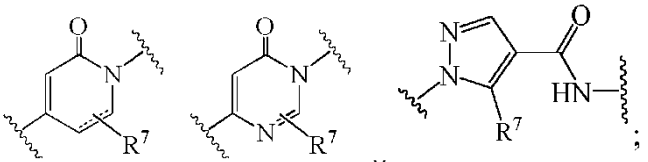
p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2; y

q, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 1 y 2;

con la condición de que cuando q es 1, W es -C(O)NH; cuando q es 2, W es -NHC(O)- o $NHC(O)CH_2$.

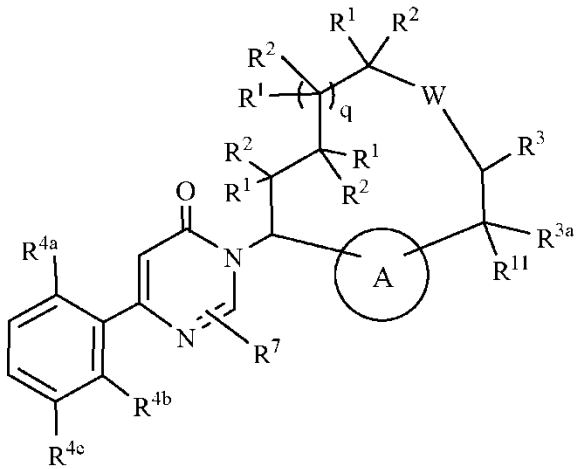
2. El compuesto de la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

L se selecciona independientemente entre



R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-4}, OR^b y cicloalquilo C_{3-5};
como alternativa, dos grupos R^1 adyacentes forman un enlace;
R^3 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5, alquenilo C_{2-4} sustituido con 1-5 R^5, alquinilo C_{2-4} sustituido con 1-5 R^5, $-(CH_2)_n$-CN, $-(CH_2)_n$-OR^b, $-(CH_2)_n$-$OC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-NR^aR^a, $-(CH_2)_n$-$C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n$-$C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b$, $-S(=O)_pR^c$, $-S(=O)_pNR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pNR^aR^a$, $-NR^aS(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 1-5 R^5 y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R^5;
R^{3a} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};
como alternativa, R^{3a} y R^3 se toman juntos para formar un anillo carbocíclico C_{3-6} saturado, en donde el anillo carbocíclico está sustituido con R^{3c};
como alternativa, R^{3a} y R^{11} se toman juntos para formar un anillo heterocíclico que comprende átomos de carbono y 1-3 NR^{3b}, en donde el anillo heterocíclico está sustituido con R^{3c};
R^{3b} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5, $-(CH_2)_n$-$C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n$-$C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$C(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-$NHC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$S(=O)_pR^c$, $-(CH_2)_n$-$S(=O)_pNR^aR^a$, $-(CR_dR_d)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 1-5 R^5 y $-(CR_dR_d)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R^5;
R^{3c} se selecciona independientemente entre H, NO_2, =O, halógeno y alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5;
R^4 se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 1-5 R^{10}, $-OR^b$, $-(CH_2)_n$-arilo sustituido con 1-5 R^{10}, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-5 R^{10} y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4-6 miembros sustituido con 1-5 R^{10}; y
R^7 se selecciona independientemente entre H, OR^b, halógeno, NR^aR^a y alquilo C_{1-3}.

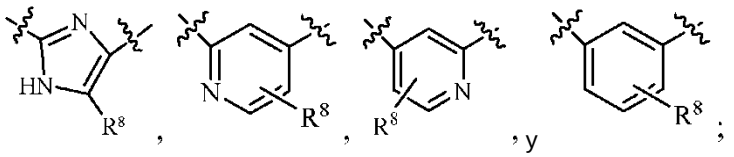
3. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la Fórmula (II):



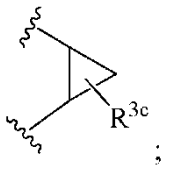
(II)

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

el anillo A se selecciona independientemente entre



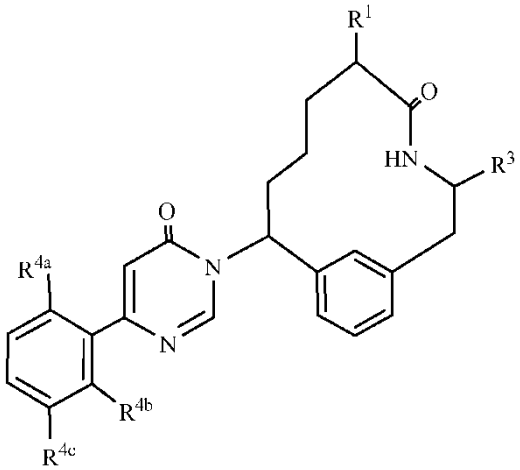
R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C_{1-4} y OH;
como alternativa, dos grupos R^1 adyacentes forman un enlace;
R^3 se selecciona independientemente entre $-(CH_2)_n$-CN, $-(CH_2)_n$-OR^b, $-(CH_2)_n$-$OC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n$-NR^aR^a, $-(CH_2)_n$-$C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n$-$C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)NR^aR^a$;
R^{3a} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};
como alternativa, R^{3a} y R^3 se toman juntos para formar



;

como alternativa, R^{3a} y R^{11} se toman juntos para formar un anillo heterocíclico que comprende átomos de carbono y 1-3 NR^{3b}, en donde el anillo heterocíclico está sustituido con R^{3c};
R^{3c} se selecciona independientemente entre H, =O y alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5;
R^{4a} se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, OCH_3, OCF_3, CH_3, $C(=O)CH_3$, CHF_2, CF_3, $C(CH_3)F_2$, $OCHF_2$, arilo, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclo de 4-6 miembros, en donde dichos arilo, cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R^{10};
R^{4b} se selecciona independientemente entre H y halógeno;
R^{4c} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo y OCH_3; y
R^7 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3}.

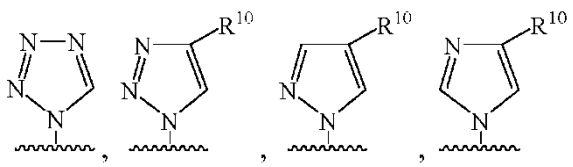
4. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la Fórmula (III):

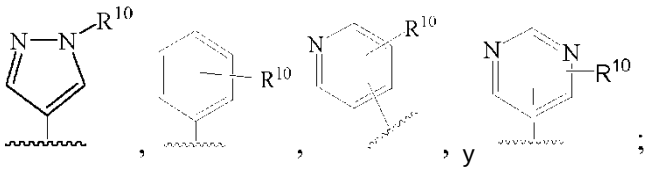


(III)

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

R^3 se selecciona independientemente entre $-(CH_2)_n$-CN, $-(CH_2)_n$-OR^b, $-(CH_2)_n$-$OC(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n$-$NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^a$ y $-C(=O)NR^aR^a$;
R^{4a} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, OCF_3, CH_3, $C(=O)CH_3$, CHF_2, CF_3, $C(CH_3)F_2$, $OCHF_2$,

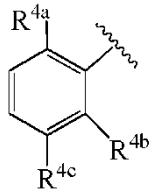




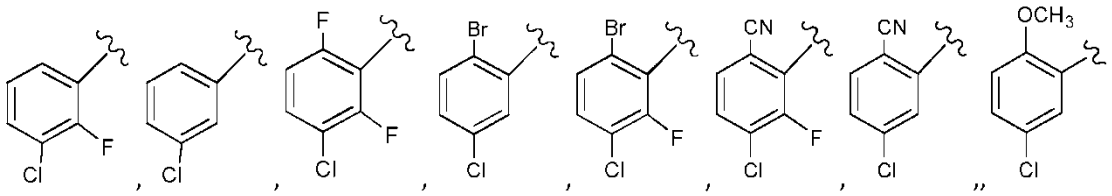
R^{4b} se selecciona independientemente entre H y F;
R^{10}, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, $C(=O)NR^aR^a$, $C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-OR^b$, $-(CH_2)_n-NR^aR^a$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, arilo sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e.
R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;
R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; y
R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C_{3-6} y fenilo.

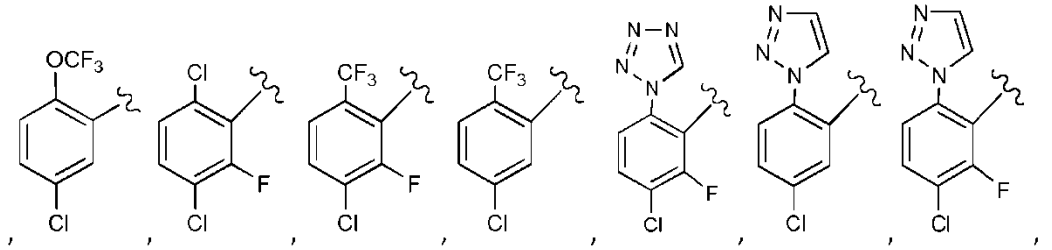
5. El compuesto de la reivindicación 4 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

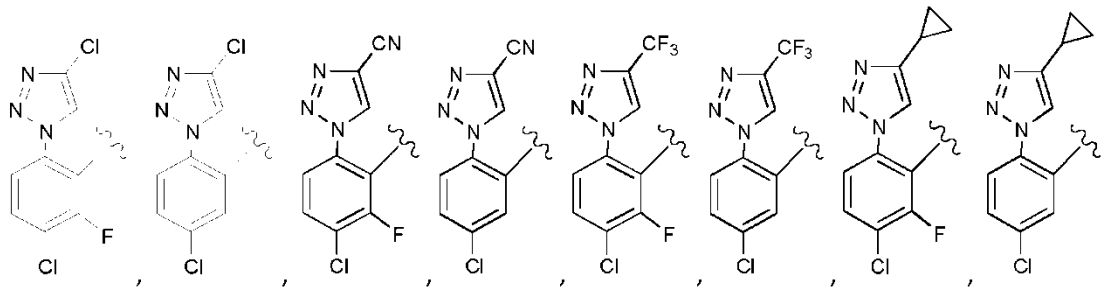
R^3 se selecciona independientemente entre $-(CH_2)_n-CN$, $-(CH_2)_n-OR^b$, $-(CH_2)_n-OC(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)OR^b$ y $-(CH_2)_n-NR^aC(=O)OR^b$;

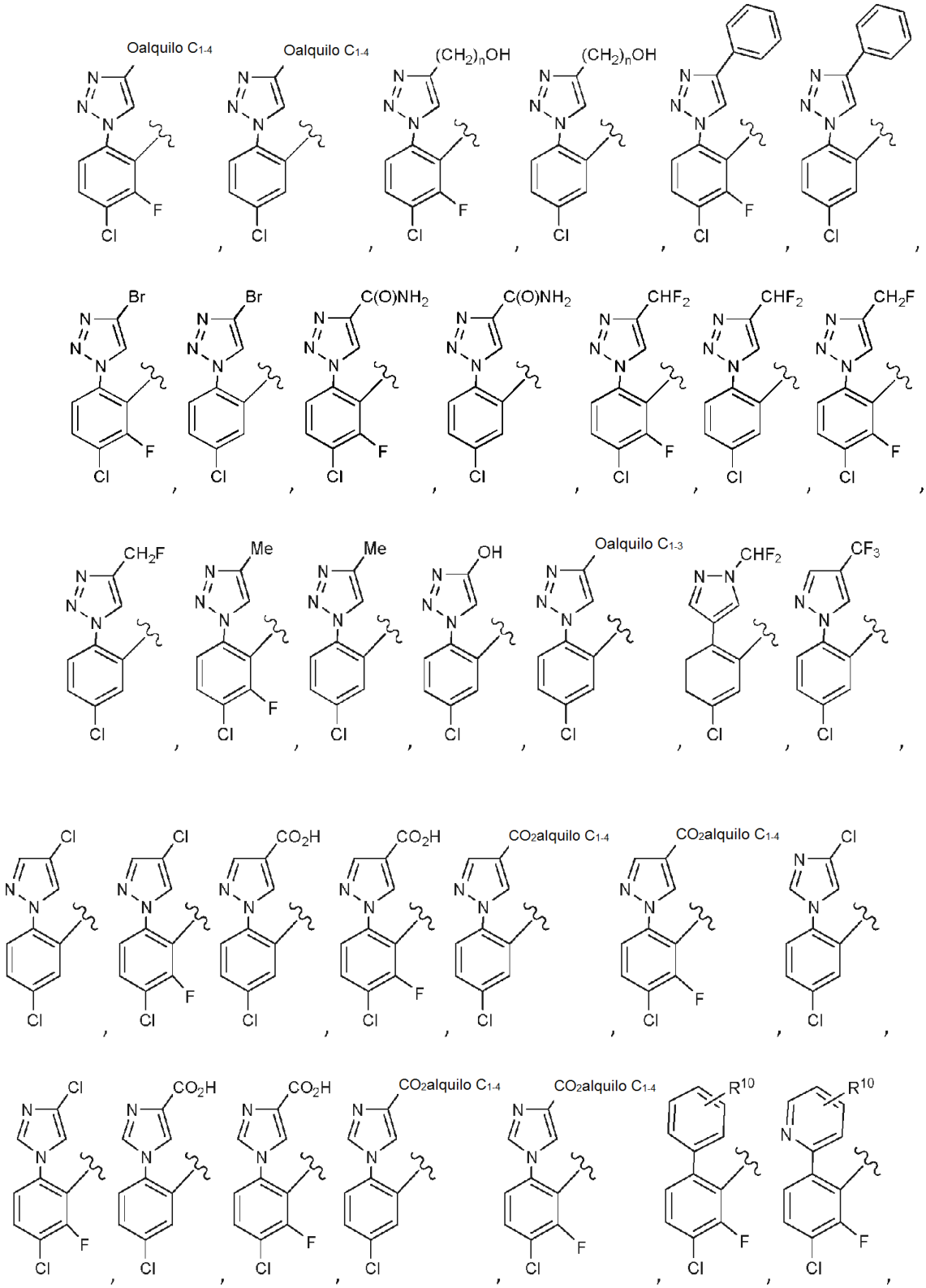


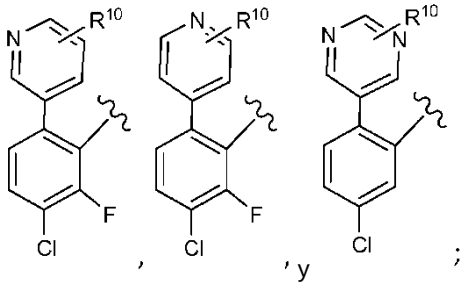
se selecciona independientemente entre







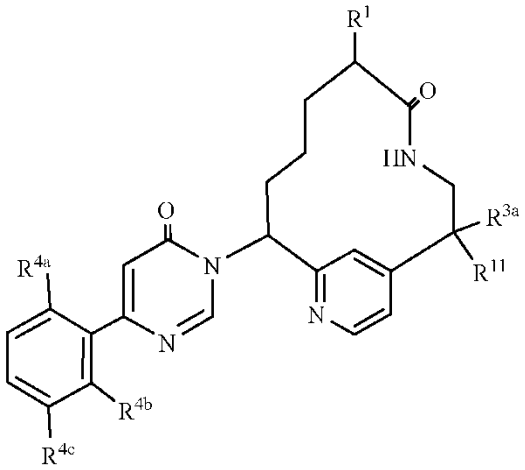

Oalquilo C1-4
Oalquilo C1-4
(CH2)nOH
(CH2)nOH
Br
Br
C(O)NH2
C(O)NH2
CHF2
CHF2
CH2F
CH2F
Me
Me
OH
Oalquilo C1-3
CHF2
CF3
Cl
CO2H
CO2H
CO2alquilo C1-4
CO2alquilo C1-4
CO2H
CO2H
CO2alquilo C1-4
CO2alquilo C1-4
R10
R10



y

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

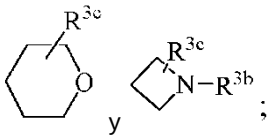
6. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene la Fórmula (IV):



(IV)

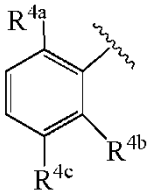
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R^{3a} se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4};
como alternativa, R^{3a} y R^{11} se toman juntos para formar

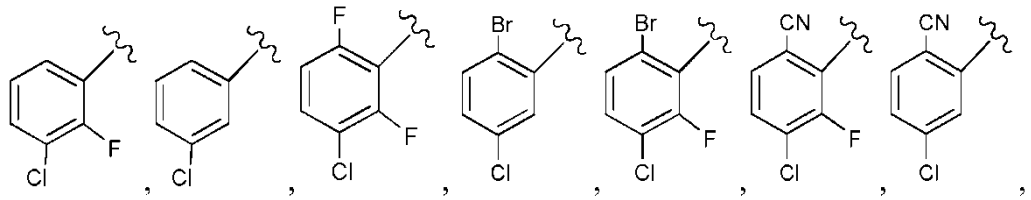


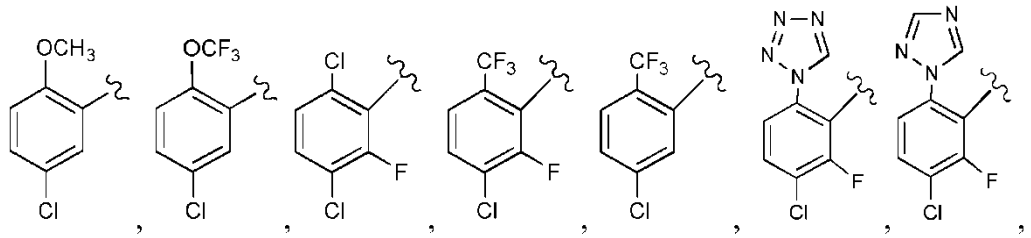
;

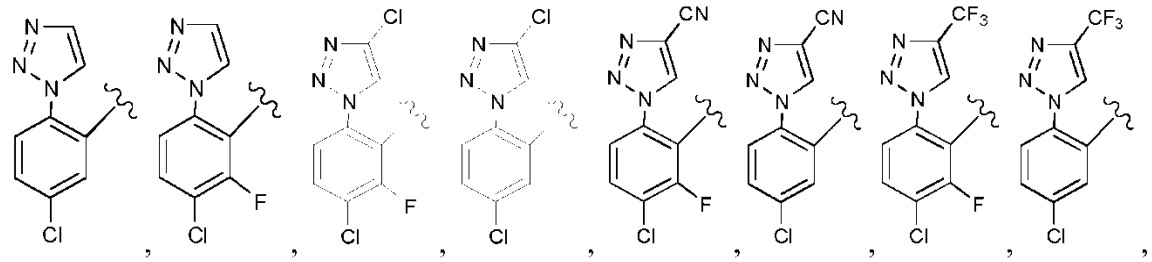
R^{3b} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-5 R^5, $-(CH_2)_n-C(=O)R^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^b$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^aR^a$ y $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^b$;
R^{3c} se selecciona independientemente entre H y =O;

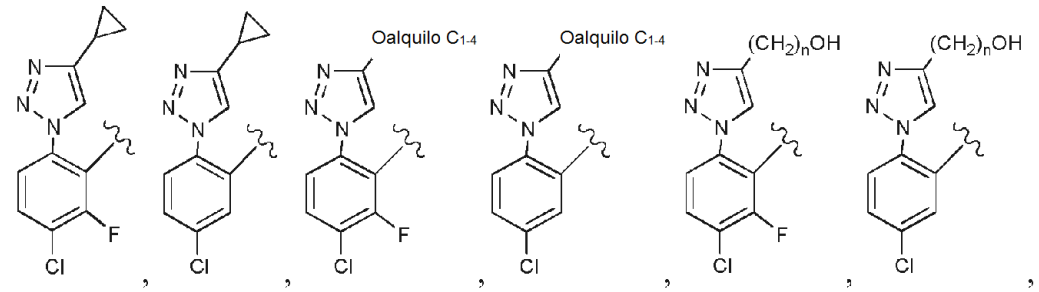


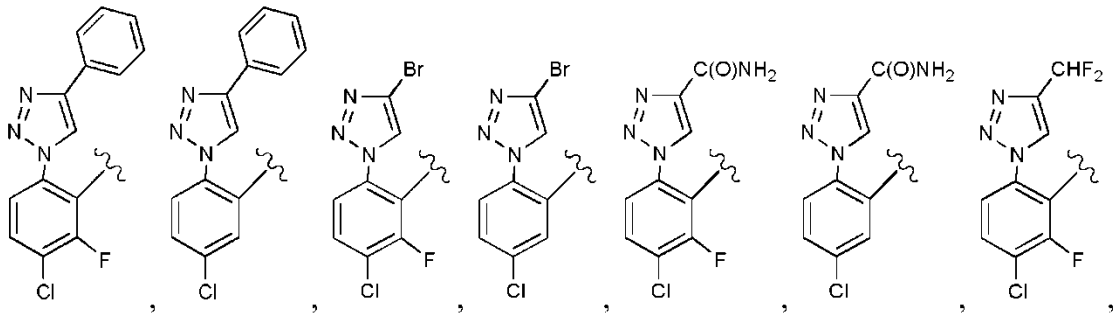
se selecciona independientemente entre

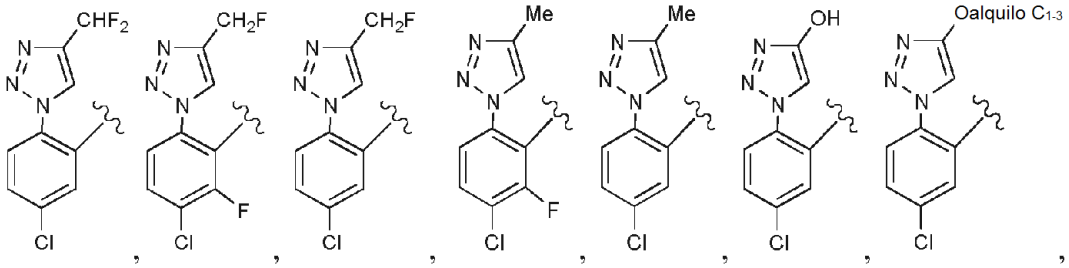

F
Cl
Cl
F
Cl
F
Br
Cl
Br
F
Cl
CN
F
Cl
CN
Cl

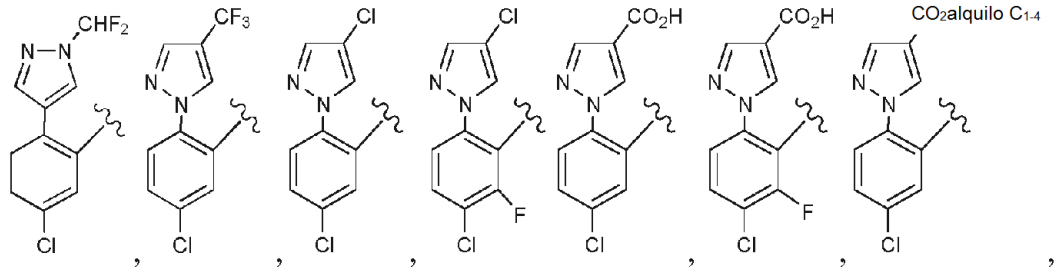

OCH3
Cl
OCF3
Cl
Cl
F
Cl
CF3
F
Cl
CF3
Cl
N
N
N
F
Cl
N
N
N
F
Cl

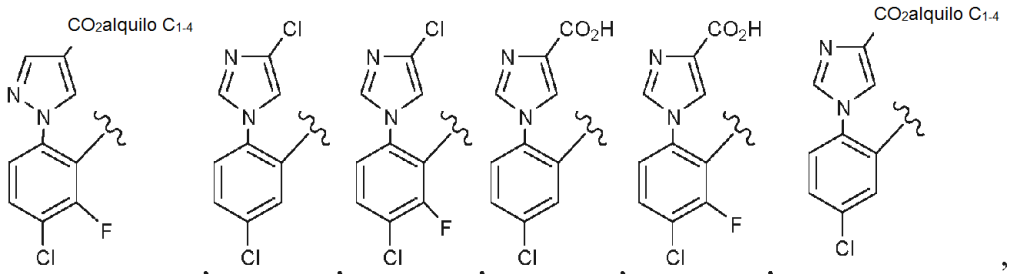

N
N
N
Cl
N
N
N
F
Cl
Cl
N
N
N
Cl
F
Cl
CN
N
N
N
F
Cl
CN
N
N
N
F
Cl
CF3
N
N
N
F
Cl
CF3
N
N
N
F
Cl


N
N
N
F
Cl
N
N
N
Cl
Oalquilo C1-4
N
N
N
F
Cl
Oalquilo C1-4
N
N
N
Cl
(CH2)nOH
N
N
N
F
Cl
(CH2)nOH
N
N
N
Cl

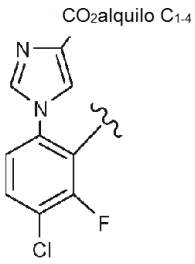

N
N
N
F
Cl
N
N
N
Cl
Br
N
N
N
F
Cl
Br
N
N
N
Cl
C(O)NH2
N
N
N
F
Cl
C(O)NH2
N
N
N
Cl
CHF2
N
N
N
F
Cl







y



;

R^{11} se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} y fenilo;

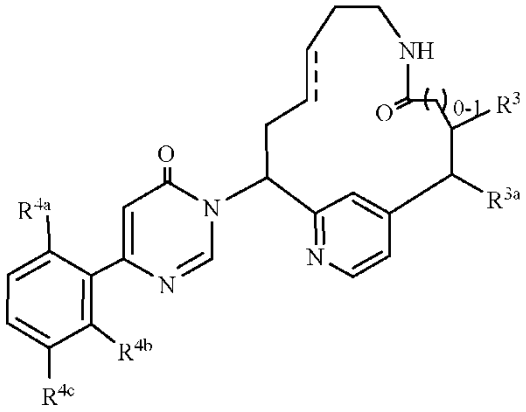
R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e, $-(CH_2)_n$-carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, alquilo C_{1-6}, haloalquilo, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_{3-6}, $-(CH_2)_n$-arilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo y CO_2H; y

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

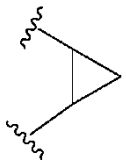
7. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene la Fórmula (VI):



(VI)

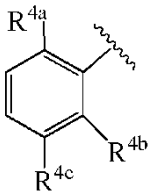
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

---- es un enlace opcional;
R^3 es H;
R^{3a} es H;
como alternativa, R^{3a} y R^3 se toman juntos para formar

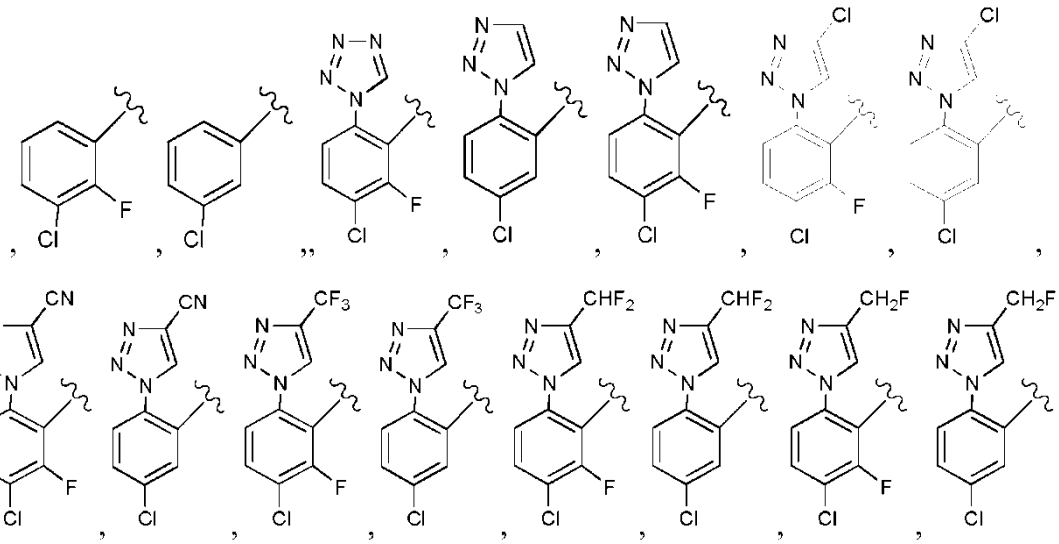


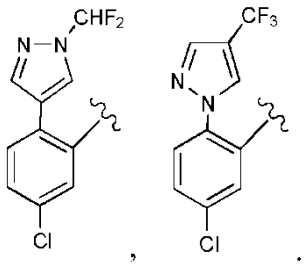
;

y



se selecciona independientemente entre





y

.

8. El compuesto de la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

(3R,6R,10S)-10-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3-carboxilato de metilo;
(3R,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(hidroximetil)-6-metil-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona;
N-metilcarbamato de [(3R,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]metilo;
N-{2-[(3R,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]etil}carbamato de metilo;
2-[(3R,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]acetonitrilo;
1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(3R,6R,10S)-3-(cianometil)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]-5-metil-1H-imidazol-4-carboxamida;
N-{2-[(3R,6R,10S)-10-[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-amido]-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]etil}carbamato de metilo;
N-{2-[(3S,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]etil}carbamato de metilo;
2-[(3S,6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-5-oxo-4-azabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il]acetonitrilo;
(6R,10S)-10-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona;
1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-N-[(6R,10S)-2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15), 11,13-trien-10-il]-1H-pirazol-4-carboxamida;
(6R,10S)-10-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-6-metil-4,12-diazaespiro[biciclo[9.3.1]pentadecano-2,4'-oxano]-1(15),11,13-trien-5-ona;
1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(6R,10S)-2,2,6-trimetil-5-oxo-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15), 11,13-trien-10-il]-1H-pirazol-4-carboxamida;
(6R,10S)-10-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il}-2,2,6-trimetil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-5-ona;
N-[(6'R,10'S)-1-acetil-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-10'-il]-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
(6'R,10'S)-1-acetil-10'-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1] pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona;
(6'R,10'S)-1-acetil-10'-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6'-metil-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trien-5'-ona;
(6'R,10'S)-10'-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6'-metil-5'-oxo-4',12'-diazaespiro[azetidin-3,2'-biciclo[9.3.1]pentadecano]-1'(15'),11',13'-trieno-1-carboxilato de metilo;
(6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-6-metil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca- 1(15),11,13-trien-5-ona;
5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-N-[(6R,10S)-2,6-dimetil-5-oxo-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-10-il]-1H-pirazol-4-carboxamida;
(6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15), 11,13-trien-5-ona;
(6R,10S)-10-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-2,6-dimetil-2-fenil-4,12-diazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15), 11,13-trien-5-ona;
(2S,4R,12S)-12-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona;
(12S)-12-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6,14-diazabiciclo[11,3,1]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona;
(2S,4R,9E,12S)-12-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),9,13,15-tetraen-5-ona; y

(2R,4S,12S)-12-{4-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-6,14-diazatriciclo[11,3,1,$0^{2,4}$]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona.

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

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

12. Un compuesto o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde 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.

13. Un compuesto o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, ateroesclerosis, 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 producida por implantes. dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre queda expuesta a una superficie artificial que fomenta la trombosis.