

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 871 111**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (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/US2016/044363**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2017 WO17019821**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2016 E 16747990 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.04.2021 EP 3328852**

54 Título: **Inhibidores macrocíclicos del factor XIa que contienen un grupo P2' no aromático**

30 Prioridad:

29.07.2015 US 201562198188 P

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

28.10.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ZHU, YE HENG;
DILGER, ANDREW K.;
EWING, WILLIAM R.;
ORWAT, MICHAEL J. y
PINTO, DONALD J.P.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 871 111 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores macrocíclicos del factor XIa que contienen un grupo P2' no aromático

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere, en general, a nuevos compuestos macrocíclicos y a análogos de los mismos, que son inhibidores del factor XIa y/o de la caliceína plasmática, composiciones que los contienen, que pueden usarse 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 precaliceína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa similar a tripsina y está presente en el plasma a razón de 35 a 50 µg/ml. La estructura génica es similar a la del factor XI. En general, la secuencia de aminoácidos de la caliceína plasmática tiene un 58 % de homología con el factor XI. Se cree que la caliceína plasmática desempeña un papel clave en diversos trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la caliceína plasmática es el inhibidor de serpina C1 esterasa. Los pacientes que presentan una deficiencia genética en el inhibidor de C1 esterasa padecen angioedema hereditario (HAE, 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 caliceína 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 caliceína 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 caliceína plasmática-cinina es anómalamente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Se ha publicado recientemente que la caliceína 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 caliceína 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 caliceína 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 caliceína plasmática, también pueden considerarse como dianas para un inhibidor de la caliceína plasmática.

Hasta ahora, no se ha aprobado ningún inhibidor sintético de molécula pequeña de la caliceína plasmática para su uso en medicina. Los inhibidores de molécula grande de la caliceína 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 caliceína 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.

5 El documento WO2011/100401 desvela compuestos macrocíclicos como inhibidores del factor XIa. El documento WO2014/022767 desvela compuestos PI de dihidropiridona como inhibidores del factor XIa.

Sumario de la invención

10 La presente invención proporciona nuevos compuestos macrocíclicos, 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.

También se desvelan procesos y productos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención.

15 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.

20 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.

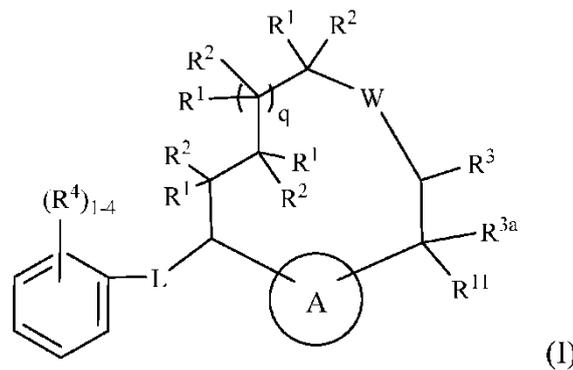
25 Los compuestos de la presente invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxia de un trastorno tromboembólico.

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

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

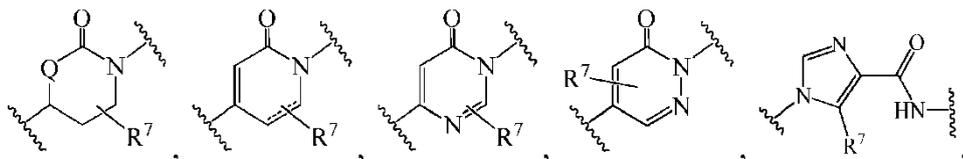
Descripción detallada de la invención

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

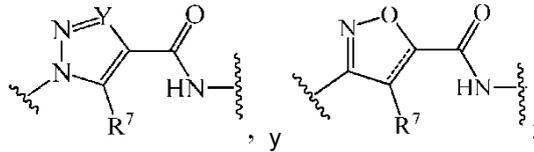


40 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la que:

L se selecciona independientemente entre



45

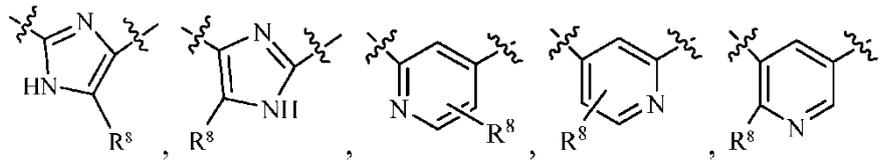


--- es un enlace opcional;

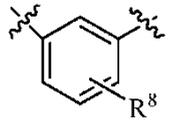
Q se selecciona independientemente entre O, NH y CH₂;

5 Y se selecciona independientemente entre N y CR⁷;

el anillo A se selecciona independientemente entre



10 y



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

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

R^{3a} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

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

30 R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, -(CH₂)_n-OR^b, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e, y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e; R⁶ se selecciona independientemente entre H, OH, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OH, -(CH₂)_n-C(=O)Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-Oalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e, y -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

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

R⁸ se selecciona independientemente entre H, OH, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, CN, cicloalquilo C₃₋₆, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;

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

45 R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

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

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆

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

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

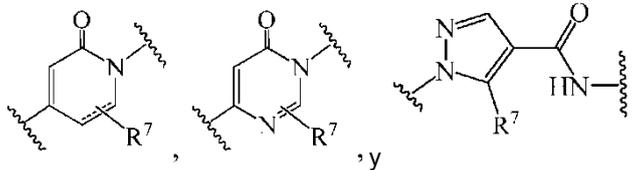
R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^f, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heterociclilo, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, SR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

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

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



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

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

R^{3a} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

como alternativa, R^{3a} y R³ se toman juntos para formar un anillo carbocíclico C₃₋₆ saturado, en el que el anillo

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

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

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

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

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

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

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

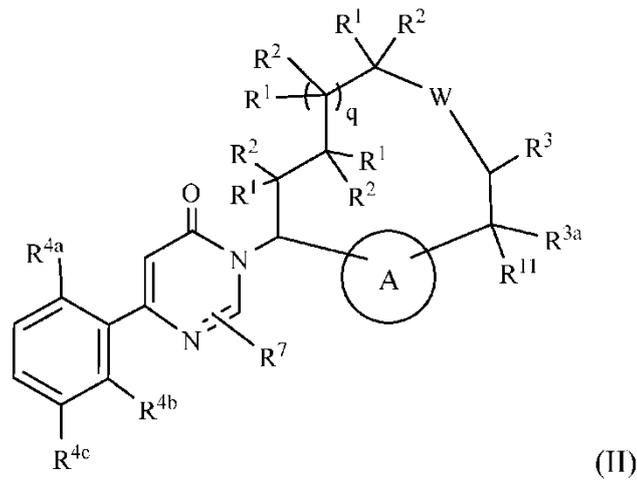
R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^f, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heterociclilo, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, SR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

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

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

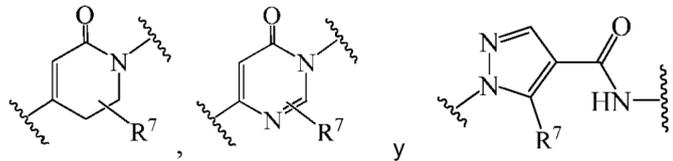
p, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1 y 2.

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



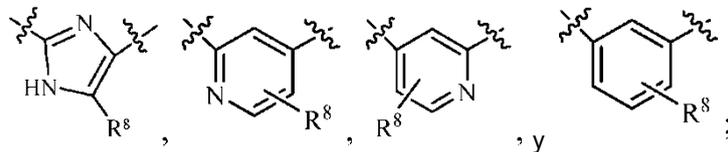
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del primer o del segundo aspecto, en la que:

5 L se selecciona independientemente entre



el anillo A se selecciona independientemente entre

10



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

15 R³ se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(=O)R^b, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aR^a;

R^{3a} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

20 R^{4a} se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, C(=O)CH₃, CHF₂, CF₃, C(CH₃)F₂, OCHF₂, arilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclo de 4-6 miembros, en el que dicho arilo, cicloalquilo y heterociclo está opcionalmente sustituido con R¹⁰;

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

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

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

R⁷ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₃;

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

35 R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

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

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquenilo C₂₋₆

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

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

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

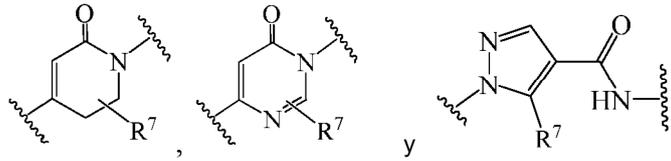
n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

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

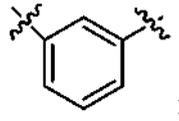
10 En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo y tercer aspectos, en la que:

L se selecciona independientemente entre

15



el anillo A es



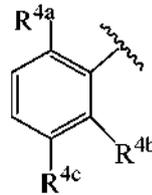
20

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

R³ se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(=O)R^b, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)NR^aR^a y -C(=O)NR^aR^a;

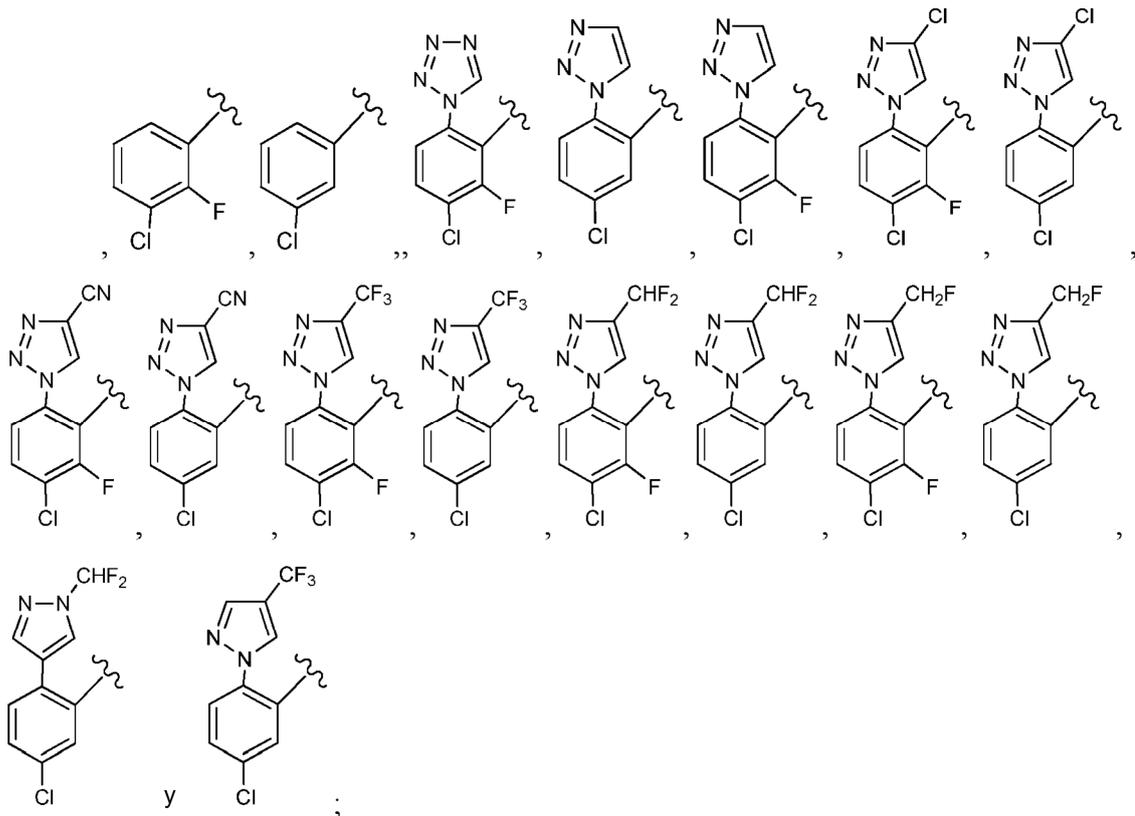
25

R^{3a} es H:



30

se selecciona independientemente entre



- 5 R^5 , en cada caso, se selecciona entre H, $-C(=O)$ alquilo C_{1-4} , Oalquilo C_{1-4} ;
 R^7 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-3} ;
 R^a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;
 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 ;
10 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 independientemente seleccionado entre 0, 1, 2 y 3.

15 En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos ejemplificados de 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 quinto aspecto.

20 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i para el Factor XIa $\leq 10 \mu M$, usando los ensayos divulgados en el presente documento, preferentemente, valores de $K_i \leq 1 \mu M$, más preferentemente, valores de $K_i \leq 0,5 \mu M$, incluso más preferentemente, valores de $K_i \leq 0,1 \mu M$.

25 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de K_i para la calicreína plasmática $\leq 15 \mu M$, usando los ensayos divulgados en el presente documento, preferentemente, valores de $K_i \leq 10 \mu M$, más preferentemente, valores de $K_i \leq 1,0 \mu M$, incluso más preferentemente, valores de $K_i \leq 0,5 \mu M$.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

30 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.

35 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.

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

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

10 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.

15 Los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, pueden usarse en 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.

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

25 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.

30 Un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, puede usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxia de un trastorno tromboembólico.

35 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, sulfpirazona, 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.

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

50 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 profilaxia 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.

60 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.

65

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 C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁-C₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por

otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C₀" o "alquileno C₀", se pretende indicar un enlace directo.

- 5 "Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.
- 10 El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. 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-.
- 15 "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.
- 20 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁ a C₆" o "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.
- 25 El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a -NH₂.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 45 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.
- 50 El término "aminosulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -SO₂NH₂.
- El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo.
- 55 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.
- 60 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)-.
- 65 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.
- 5 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.
- 10 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 NR₂, en el que cada R es un grupo alquilo. Los dos grupos alquilo son iguales o diferentes.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 El término "carbonilo" se refiere a C(=O).
- El término "carboxi" se refiere a C(=O)OH.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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 C₃ a C₇" o "cicloalquilo C₃₋₇" pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.
- 45 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]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, 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 puenteadado se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteadado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.
- 50 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.
- 65

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.

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

15 El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo, en el que dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

20 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.

35 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, 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, fenazínilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, 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.

50 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.

60 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.

65 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, pirrolo, 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), cuya divulgación se incorpora en el presente documento como referencia.

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 C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcocixarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

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

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

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, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc o BOC	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
AcOH u HOAc	ácido acético
AlCl ₃	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr ₃	tribromuro de boro
BCl ₃	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo Burgess	metanimidato de 1-metoxi-N-trietilammoniosulfonilo
Cbz	carbobenciloxi
DCM o CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio

Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
CuI	yoduro de cobre (I)
CuSO ₄	sulfato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-di hidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig, DMAP	diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)
Et ₃ N o TEA	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetilen)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico
Hex	hexano
HOBT o HOBt	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
InCl ₃	Cloruro de indio (III)
Reactivo de Jones	CrO ₃ en H ₂ SO ₄ acuoso, 2 M
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
K ₂ HPO ₄	fosfato potásico dibásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico tribásico
KOAc	acetato potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
Na ₃ CO ₃	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₃ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida

NCS	N-clorosuccinimida
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
NH ₄ COOH	formiato amónico
NMM	N-metilmorfolina
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	Poliestireno
ta	temperatura ambiente
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de 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.

5 IV. BIOLOGÍA

Aunque la coagulación sanguínea es esencial para regular la hemostasia de un organismo, también está implicada en muchos procesos patológicos. En la trombosis, un coágulo sanguíneo, o trombo, puede formarse y obstruir la circulación localmente, causando isquemia y daño a los órganos. Como alternativa, en un proceso conocido como embolia, el coágulo puede desprenderse y posteriormente quedar atrapado en un vaso distante, donde de nuevo causa isquemia y daño a los órganos. Las enfermedades que surgen a causa de la formación patológica de trombos, se citan en conjunto como trastornos tromboembólicos e incluyen síndrome coronario agudo, angina inestable, infarto de miocardio, 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.

35 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
5 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
10 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)).
15

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
25 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 proilicarboxilpeptidasa 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*.
30
35
40

El factor XI es un zimógeno de una serina proteasa similar a la tripsina y está presente en el plasma a una concentración relativamente baja. La activación proteolítica en un enlace R369-I370 interno proporciona una cadena pesada (369 aminoácidos) y una cadena ligera (238 aminoácidos). Esta última contiene una tríada catalítica típica similar a la tripsina (H413, D464 y S557). Se cree que la activación del factor XI por la trombina se produce en superficies con carga negativa, más probablemente en la superficie de plaquetas activadas. Las plaquetas contienen sitios específicos de alta afinidad (0,8 nM) (130-500/plaqueta) para el factor XI activado. Después de la activación, el factor XIa permanece unido a la superficie y reconoce al factor IX como su sustrato macromolecular normal. (Galiani, D., Trends Cardiovasc. Med., 10:198-204 (2000)).
45
50

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.
55
60

Se obtienen pruebas adicionales procedentes de los efectos antitromboembólicos del uso como diana del factor XI de ratones con deficiencia de factor XI. Se ha demostrado que una deficiencia completa de FXI protegió a los ratones frente a la trombosis arterial carotídea inducida por cloruro férrico (FeCl₃) (Rosen *et al.*, Thromb. Haemost., 87:774-777 (2002); Wang *et al.*, J. Thromb. Haemost., 3:695-702 (2005)). 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)).
65

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 posoperatorio se produce principalmente en tejidos con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, la cavidad oral y el sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican 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. (Gallani, D., Frontiers in Bioscience, 6:201-207 (2001); Gallani, 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 a 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 el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" incluye un tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) inhibir una patología, es decir, detener su desarrollo; y/o

(b) aliviar una patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

5 Como se usa en el presente documento, "profilaxis" es el tratamiento protector de un estado de enfermedad para reducir y/o minimizar el riesgo y/o la reducción del riesgo de recurrencia de un estado de enfermedad mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o uno o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. Los pacientes pueden seleccionarse para la terapia de profilaxis basándose en factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer una enfermedad clínica en comparación con la población general. Para el tratamiento de profilaxis, las condiciones del estado clínico de la enfermedad pueden o no presentarse todavía. El tratamiento de 10 "profilaxis" se puede dividir en (a) profilaxis primaria y (b) profilaxis secundaria. La profilaxis primaria se define como el tratamiento para reducir o minimizar el riesgo de un estado patológico en un paciente que aún no ha presentado un estado patológico clínico, mientras que la profilaxis secundaria se define como minimizar o reducir el riesgo de una recurrencia o segunda aparición del mismo. o estado clínico de enfermedad similar.

15 Como se usa en el presente 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.

20 Como se usa en el presente 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.

25 "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 caliceína 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.

30 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 35 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).

40 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, 45 ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis 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 50 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.

55 En otra realización, la presente invención proporciona al menos un compuesto de acuerdo con 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, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis 60 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 el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa, fibrilación auricular y trombosis a consecuencia de implantes y dispositivos médicos.

65 En otra realización, la presente invención proporciona al menos un compuesto de acuerdo con la invención para su

- uso en 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, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis 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 el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa y trombosis a consecuencia de implantes y dispositivos médicos.
- 10 En otra realización, la presente invención proporciona al menos un compuesto de acuerdo con 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, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis 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, el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, fibrilación auricular y trombosis venosa.
- 20 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.
- 25 Obsérvese que la trombosis incluye la oclusión de vasos (por ejemplo, después de una derivación) y la reclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria percutánea transluminal). Los trastornos tromboembólicos pueden surgir a causa de afecciones que incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicaciones u hormonas y complicaciones durante el embarazo.
- 30 Los trastornos tromboembólicos se asocian a frecuencia a pacientes con aterosclerosis. Los factores de riesgo para la aterosclerosis incluyen, pero sin limitación, pertenecer al género masculino, la edad, hipertensión, trastornos lipídicos y diabetes mellitus. Los factores de riesgo para la aterosclerosis son iguales a los factores de riesgo para las complicaciones de la aterosclerosis, es decir, trastornos tromboembólicos.
- 35 Análogamente, la fibrilación auricular se asocia a 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.
- 40 La diabetes mellitus se asocia frecuentemente a la aterosclerosis 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.
- 45 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.
- 50 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 a 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.
- 65 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)).

5
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, quimotripsina, tripsina o trombina, puede determinarse usando una serina proteasa relevante purificada, respectivamente y un sustrato sintético adecuado. Se midió la velocidad de la hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico por la serina proteasa relevante tanto en ausencia como en presencia de compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato dio como resultado la liberación de pNA (*para*-nitroanilina), que se monitorizó espectrofotométricamente midiendo el aumento en la absorbancia a 405 nm o la liberación de AMC (amino 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 .

20 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.

25 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.

30 Las determinaciones del factor IXa se efectuaron en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro de sodio 0,1 M, refluidán (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 refluidán. 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 Pefalfluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph¹Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0,0004-0,0005 M.

40 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.

45 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.

50 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.

55 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.

60 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 :

65
$$(V_{\text{máx}} * S) / (K_m + S)$$

$$(v_o - v_s) / v_s = I / (K_i * (1 + S / K_m))$$

para un inhibidor competitivo con un sitio de unión; o

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

y

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

10 para un inhibidor competitivo
en donde:

- 15 v_o es la velocidad del control en ausencia de inhibidor;
 v_s es la velocidad en presencia de inhibidor;
 $V_{m\acute{a}x}$ es la velocidad de reacción máxima;
 I es la concentración del inhibidor;
 A es la actividad mínima restante (normalmente bloqueada a cero);
 B es la actividad máxima restante (normalmente bloqueada a 1,0);
 20 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.

25 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.

30 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.

40 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.

45 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.

50 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.

55 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.

60 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.

65

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

- 5 Los ejemplos representados desvelados a continuación se probaron en el ensayo de calicreína en plasma descrito anteriormente y se encontró que tenían actividad inhibitora de calicreína en plasma. Se observó un intervalo de actividad inhibitora de la calicreína plasmática (valores de K_i) de $<15 \mu\text{M}$ (15000 nM)

Ensayos *in vivo*

- 10 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*.

- 15 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 $E_{m\acute{a}x}$ sigmoidal de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

- 35 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 $E_{m\acute{a}x}$ sigmoidal de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

55 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.

60 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, 18^a 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 arábica, 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, polihidroxietilaspártamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoilo. 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 protrombóticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas de receptores de mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporosis, terapias de reemplazo hormonal, moduladores de receptores de hormonas, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y para la enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormona del crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores del colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico y agentes que imitan el preconditionamiento isquémico y/o el aturdimiento miocárdico o una combinación de los mismos.

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

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

plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en donde el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensivo seleccionado entre inhibidores de ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor beta-adrenérgico, antagonistas de receptor ETA, antagonistas duales del receptor ETA/AT-1, inhibidores de 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 caliceína, 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 P2Y₁, antagonistas de P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa-1 y aspirina o una combinación de los mismos.

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden a diferentes momentos. Por tanto, cada componente puede administrarse por separado pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

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

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

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de plaquetas), como se usa en el presente documento, indica agentes que inhiben la función de las plaquetas, por ejemplo, inhibiendo la agregación, la adhesión o la secreción del contenido granular de las plaquetas. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos, tales como acetaminofeno, aspirina, codeína, diclofenaco, droxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfpirazona, sulindaco y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. De entre los AINE, se prefieren la aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y el piroxicam. Otros agentes inhibidores de las plaquetas incluyen antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, 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 sildenafil), antagonistas del receptor 1 activado por proteasas (PAR-1) (por ejemplo, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831) y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

La expresión inhibidores de trombina (o agentes antitrombina), como se usa en el presente documento, indica inhibidores de la serina proteasa trombina. Al inhibir la trombina, diversos procesos mediados por trombina, tales como la activación plaquetaria mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas y/o la secreción del contenido de gránulos de plaquetas, incluida la serotonina) y/o la formación de fibrina, se interrumpen. Los expertos en la materia conocen una serie de inhibidores de trombina y estos inhibidores se contemplan para su uso en combinación con los presentes compuestos. Dichos inhibidores incluyen, pero sin limitación, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatrobán, dabigatrán, AZD-0837 y aquellos divulgados en los documentos WO 98/37075 y WO 02/044145 y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados de boroarginina y los boropéptidos incluyen derivados de N-acetilo y peptídicos del ácido borónico, tales como derivados C-terminales de ácido α -aminoborónico de la lisina, ornitina, arginina, homoarginina y los correspondientes análogos de 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, cuya divulgación se incorpora aquí como referencia en el presente documento.. 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 fenofibríco (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 coesteril 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 $0,001 \mu\text{M}$ frente a la proteasa diana y mayores o iguales a $0,1 \mu\text{M}$ contra las otras proteasas, también pueden usarse en ensayos 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 el presente 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.

50 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

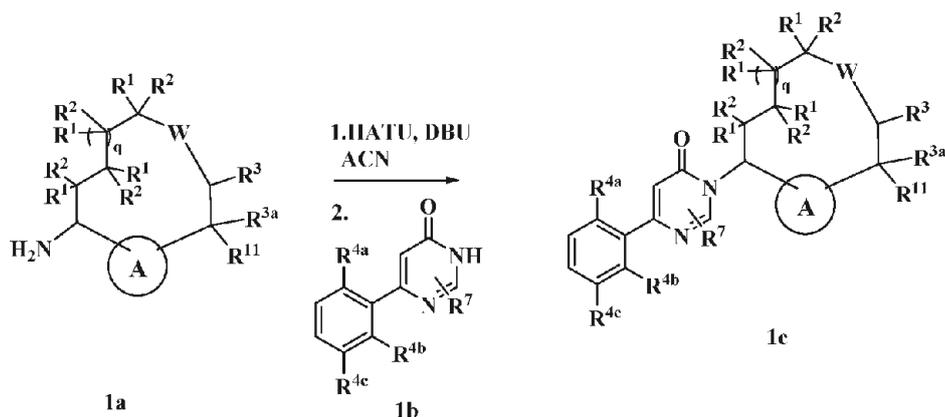
diaestereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

- 5 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.
- 10
- 15 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)).

20 Esquemas generales

- 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 CH₃CN para proporcionar los compuestos de pirimidinona **1c**.
- 25

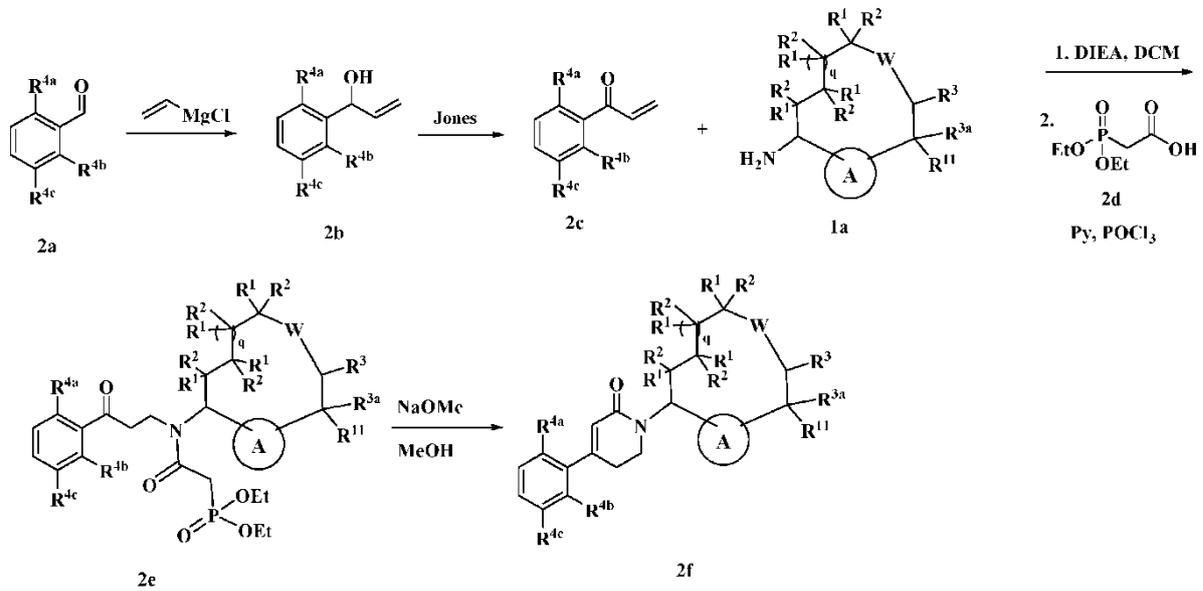
Esquema 1



- 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**.
- 30

35

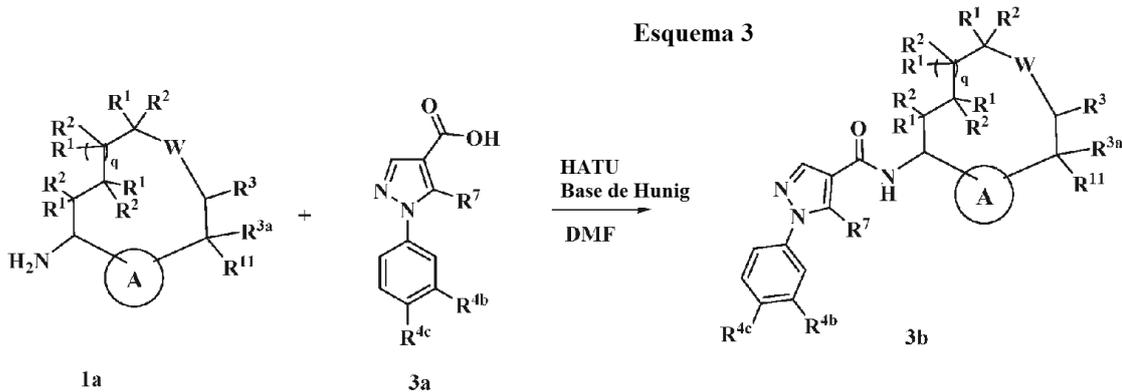
Esquema 2



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.

5

Esquema 3



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 SiO₂ preenvasados eluyendo con gradientes de hexanos y EtOAc o DCM y MeOH a menos que se indique lo contrario. La HPLC preparativa de fase inversa se 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 H₂O/ACN/TFA. B = 90:10:0,1 de ACN/H₂O/TFA

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

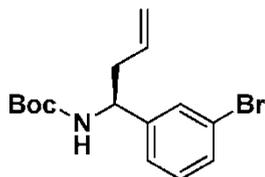
Método A: columna Waters SunFire (3,5 µm, C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (0,5 ml/min) de 10-100 % de Disolvente B durante 12 min y después 100 % de Disolvente B durante 3 min. El Disolvente A es (95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA) y el Disolvente B es (5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, 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 Phenomenex Luna 3u C18 (2,0 x 50 mm). Se usó elución en gradiente (0,8 ml/min) de 0-100 % de Disolvente B durante 4 min y después 100 % de Disolvente B durante 2 min. El Disolvente A es (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0,1 de TFA) y el Disolvente B es (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0,1 % de TFA, UV 220 nm).

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



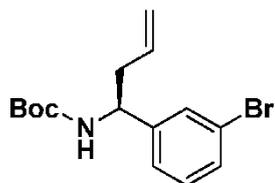
10 **1A. Preparación de (*R*)-*N*-[(1*E*)-(3-Bromofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida.**

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

20 **1B. Preparación de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(3-Bromofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida.**

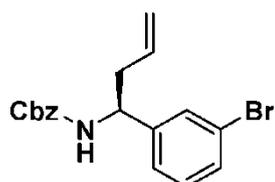
A (*R*)-*N*-[(1*E*)-(3-bromofenil)metilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida (11,8 g, 40,9 mmol) en THF (190 ml), en un matraz de 3 bocas, enfriado a 0 °C, se añadió bromuro de alilo (3,90 ml, 45,0 mmol) e In (6,58 g, 57,3 mmol). Después de agitar a ta durante 18 h, la reacción se calentó a 50 °C durante 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 MgSO₄, se filtró y se concentró para dar (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de un aceite transparente (9,6 g, 71 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 5,23 - 5,16 (m, 2H), 4,46 (ddd, J = 8,1, 5,6, 2,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,53 - 2,40 (m, 1H), 1,23 - 1,19 (m, 9H).

35 **1C. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(3-Bromofenil)but-3-en-1-il] carbamato de *tert*-butilo.**



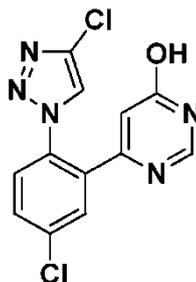
A (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida (9,6 g, 29,1 mmol) en MeOH (300 ml) se le añadió HCl conc. (4 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM (300 ml), se enfrió a 0 °C y después se añadieron TEA (16,20 ml, 116 mmol) y Boc₂O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

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

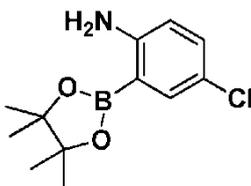


En un matraz de fondo redondo se añadió (1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo, (5 g, 15,33 mmol), dioxano (10 ml) y HCl 4 N (7,66 ml, 30,7 mmol) en dioxano. La reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se concentró y se secó. Al residuo se añadió CH₂Cl₂ (30 ml), base 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 CH₂Cl₂(50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, 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, CDCl₃) 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 5. Preparación de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol.

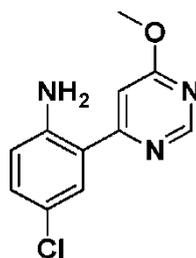


5A. Preparación de 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina.

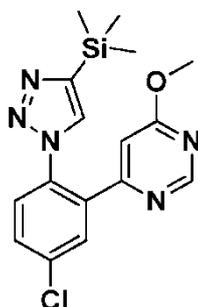


En un vial de microondas de 20 ml se añadió 2-bromo-4-cloroanilina (3 g, 14,53 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,53 g, 21,80 mmol), KOAc (3,66 g, 37,3 mmol), aducto de Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,32 g, 0,44 mmol) y DMSO (9 ml). La suspensión resultante se purgó con N₂, se tapó y se calentó a 80 °C durante 22 h. La reacción se enfrió a ta. Se añadió agua para disolver las sales, después la reacción se filtró. El sólido restante se suspendió en DCM y el sólido insoluble se filtró. El filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía de fase normal para dar 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,15 g, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 172,3 (M-C₆H₁₀+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,72 (s a, 2H), 1,34 (s, 12H).

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), Na₂CO₃ (2,29 g, 21,62 mmol), DME (86 ml), EtOH (10,81 ml) y agua (10,81 ml) se equipó con un condensador. La mezcla se purgó con Ar durante varios min, después se añadió aducto de Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (1,77 g, 2,16 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para dar 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2,86 g, rendimiento del 56,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z: 236,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,89 (s 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.

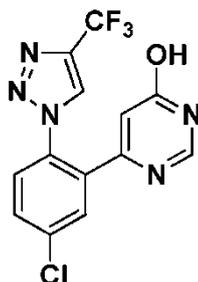
5 A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1,5 g, 6,36 mmol) en ACN (90 ml) a 0 °C, se le añadió nitrato de 3-metilbutilo (1,28 ml, 9,55 mmol), seguido de la adición gota a gota de TMSN₃ (1,26 ml, 9,55 mmol). Se observó desprendimiento de gas. Después de 10 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h, se añadieron etiltrimetilsilano (2,72 ml, 19,09 mmol) y Cu₂O (0,09 g, 0,64 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h más. La reacción se repartió en EtOAc y NH₄Cl sat. y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (2,13 g, 5,92 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 360,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 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.

15 A una solución de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (1,56 g, 4,33 mmol) en ACN (28,9 ml), se le añadieron NCS (2,03 g, 15,17 mmol) y gel de sílice (6,51 g, 108 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Después, la reacción se filtró para retirar el gel de sílice y el gel de sílice recogido se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua (2x) y salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (0,90 g, rendimiento del 64,5 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 322,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

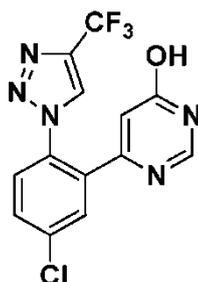
25 5E. Preparación de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol.

30 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 NaHCO₃ 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 Et₂O, se filtró y se lavó con Et₂O para dar 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol (610 mg, rendimiento del 70,9 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 308,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 0,9 Hz, 1H).

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

10 A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1,0 g, 4,24 mmol) 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 TMSN₃ (0,84 ml, 6,36 mmol). Se observó desprendimiento de gas. Después de 10 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 2 h, se añadió Cu₂O (61 mg, 0,42 mmol), seguido de un burbujeo lento de gas de 3,3,3-trifluoroprop-1-ina durante un periodo de 5 min. Después de 10 min más, la reacción se repartió entre DCM y NH₄Cl sat. y después las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por

15 cromatografía de fase normal dio 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (1,46 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 356,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -61,10 (s).

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

25 A una solución de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (1,46 g, 4,10 mmol) en AcOH (10 ml) se añadió HBr 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 NaHCO₃ sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ sat., salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se redujo al vacío hasta que empezó a formarse un poco de sólido. La suspensión resultante se trituró con Et₂O. El sólido se filtró y se lavó con Et₂O para dar 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-

30 1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (1 g, rendimiento del 71,3 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 342,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,83 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -62,61 (s).

35

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.**

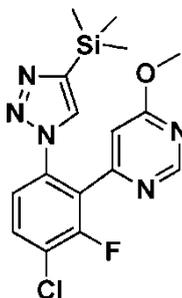
5 A una suspensión de 4-cloro-3-fluoroanilina (10,67 g, 73,3 mmol) y Na_2CO_3 (24,5 g, 125 mmol) en Et_2O (300 ml) a -10 °C en una atmósfera de N_2 , se le añadió gota a gota TFAA (12,23 ml, 88 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta y después se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con 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.

15 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 $\text{B}(\text{O}-i\text{Pr})_3$ (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.

30 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 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (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.

40 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.

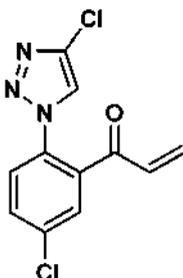
- 5 En un MFR equipado con una barra de agitación y un condensador se añadió 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (2,71 g, 7,17 mmol), NCS (3,35 g, 25,1 mmol) y gel de sílice (10,77 g, 179 mmol), seguido de ACN (47,8 ml). La reacción se calentó a 80 °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 NaHCO₃ sat., agua y salmuera, y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (1,05 g, rendimiento del 43,0 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 EM (IEN) m/z: 340,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

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

15



- 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 NaHCO₃ sat. (2 x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Al residuo se añadió Et₂O (10 ml) y la suspensión resultante se sometió a ultrasonidos y después se filtró. El sólido se aclaró con Et₂O (2 ml), se secó al aire con succión para proporcionar 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0,79 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 326,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,08 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H).
- 20
- 25

Intermedio 8. Preparación de 1-f5-Cloro-2-f4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)phenvDprop-2-en-1-ona.

30

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

- Una solución de 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,38 g, 8,70 mmol) y azida sódica (0,58 g, 8,92 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 55 °C durante 8 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y agua que después, se acidificó con HCl 1 N a pH 4. La capa etérea se lavó con agua (3x) seguido de salmuera (3x), después se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Después, las capas orgánicas se concentraron al vacío para producir 1,47 g de 2-azido-5-clorobenzaldehído (93 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,30 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H)
- 35

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

Una solución de 2-azido-5-clorobenzaldehído (386 mg, 2,126 mmol) y tributilwstanilacetileno (0,646 ml, 2,126 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 100 °C durante 5 h antes de enfriarse a ta. Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente usando cromatografía de fase normal para producir 495 mg de 5-cloro-2-(4-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído (43 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 498,1 (M+H)⁺.

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

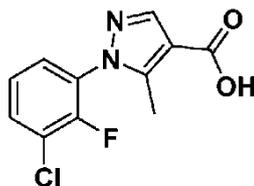
A una solución de 5-cloro-2-(4-(tributylstannil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído (459 mg, 0,924 mmol) en ACN (5 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (185 mg, 1,386 mmol) y después, la reacción se calentó a 60 °C durante 15 h. Después de 15 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente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

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

Se preparó 1-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3 -triazol-1-il)fenil)prop-2-en-1-ona usando un procedimiento análogo al que se ha usado para la preparación de Intermedio 1 reemplazando 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído con 5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído. EM (IEN) *m/z*: 268,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,44 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J*=17,6, 10,6 Hz, 1H), 5,98 -5,79 (m, 2H).

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

25

**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)⁺.

35

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)⁺.

45

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.**

50

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 H₂O para formar una suspensión. La mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante 0,25 h y después

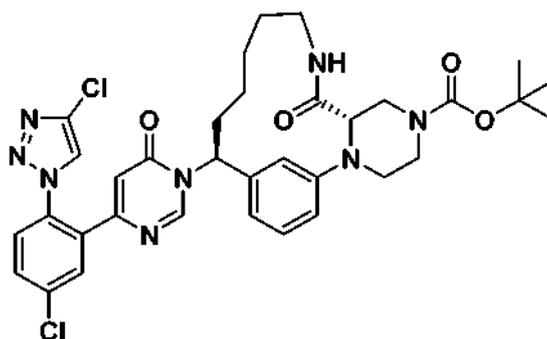
se calentó a 100 °C durante una noche. Tras agitar durante la noche, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (200 ml) y se separó un sólido de color pardo amarillento. Los sólidos se filtraron y se lavaron a fondo con H₂O. El residuo se volvió a disolver en DCM, se secó y se evaporó para dar un sólido de color pardo como el producto deseado (0,76 g, 78 %). EM (IEN) m/z: 284,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 CuCl₂ (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 (MgSO₄) 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)⁺.

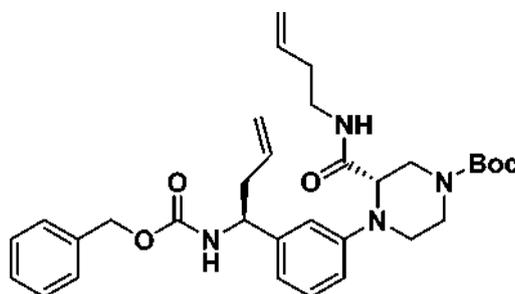
13. Preparación de ácido 5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

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 ¹H (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).

Ejemplo de referencia 1 (no reivindicado). Preparación de (7S,15S)-15(4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-8-oxo-2,5,9-triazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),16,18-trieno-5-carboxilato de *terc*-butilo



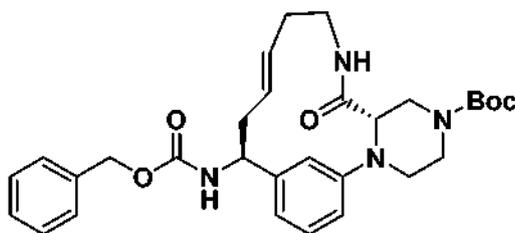
1A. Preparación de 4-(3-(1S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)-3-(but-3-en-1-il)carbamoyl)piperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo.



A un tubo cerrado herméticamente se le añadió N-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo, preparado como se describe en el intermedio 2, (1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo (0,8 g, 2,221 mmol), ácido (S)-4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (0,562 g, 2,443 mmol), K₂CO₃ (0,921 g, 6,66 mmol) y DMSO (2,22 ml). La reacción se purgó con Ar y después se añadió CuI (0,021 g, 0,111 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se agitó a 110 °C durante una noche. La reacción se repartió entre agua (40 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (40 ml), agua (40 ml), y salmuera (40 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar ácido (S)-1-(3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)-4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico en bruto en forma de una goma de color verdusco. Después, a este material en bruto se le añadieron EtOAc (5 ml), but-3-en-1-amina (112 mg, 1,57 mmol) y piridina (0,254 ml, 3,14 mmol) seguido de la adición de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-

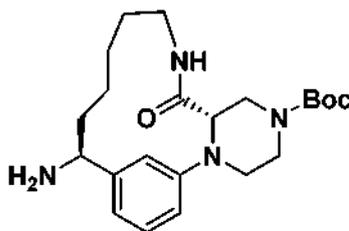
trioxatrisfosforinano-2,4,6-trióxido (1 g, 1,570 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y la reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente EtOAc al 0-100 %/Hex) para dar 4-(3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)-3-(but-3-en-1-ilcarbamoil)piperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (180 mg, 0,320 mmol, rendimiento del 20,4 %) en forma de un sólido de color blanco. (IEN) *m/z*: 563,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (s a, 4H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 6,65 (s a, 1H), 5,78 - 5,54 (m, 2H), 5,21 - 5,06 (m, 5H), 5,03 - 4,92 (m, 2H), 4,76 (s a, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,78 - 3,64 (m, 2H), 3,55 (ddd, J = 13,0, 9,7, 3,6 Hz, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 3,41 - 3,23 (m, 3H), 2,62 - 2,44 (m, 2H), 2,24 - 2,09 (m, 2H), 1,52 - 1,48 (m, 9H).

1B. Preparación de (7S,12E,15S)-15-(((benciloxi)carbonil)amino)-8-oxo-2,5,9-triazatriciclo[14,3.1.0^{2,7}]jicosa-1(20),12,16,18-tetraeno-5-carboxilato de *terc*-butilo.



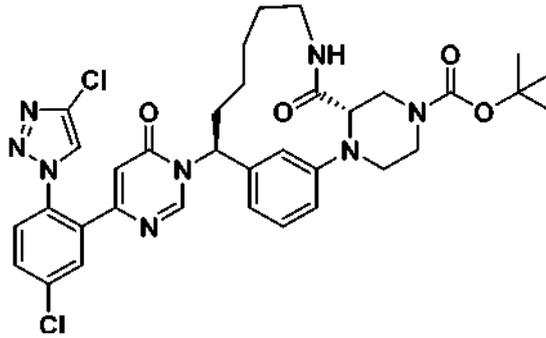
A un MFR se le añadieron 4-(3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)-3-(but-3-en-1-ilcarbamoil)piperazin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (170 mg, 0,302 mmol) y DCE (40 ml). La reacción se purgó con Ar durante 5 min y después se añadió Grubbs II (103 mg, 0,121 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C en Ar durante 5 h. La reacción se concentró y se purificó usando un sistema ISCO (gradiente EtOAc al 0-100 %/Hex) para dar (7S,12E,15S)-15-(((benciloxi)carbonil)amino)-8-oxo-2,5,9-triazatriciclo[14,3.1.0^{2,7}]jicosa-1(20),12,16,18-tetraeno-5-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,281 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color claro. (IEN) *m/z*: 535,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,32 (m, 5H), 7,30 - 7,27 (m, 4H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,04 (s a, 1H), 5,58 - 5,47 (m, 1H), 5,29 (s a, 1H), 4,95 - 4,83 (m, 1H), 4,79 (s a, 1H), 4,04 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,62 (s a, 2H), 3,41 - 3,25 (m, 3H), 3,05 (s a, 1H), 2,54 (s a, 1H), 2,45 (s a, 2H), 2,20 - 2,05 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

1C. Preparación de (7S,15S)-15-amino-8-oxo-2,5,9-triazatriciclo[14,3.1.0^{2,7}]jicosa-1(20),16,18-trieno-5-carboxilato de *terc*-butilo.



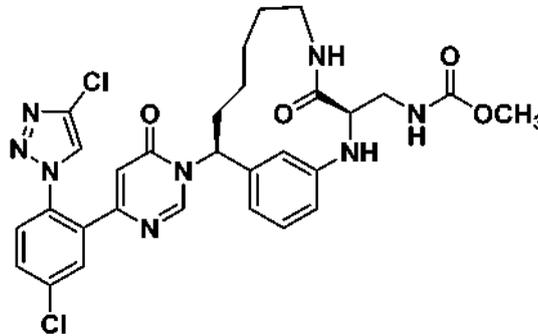
A un MFR de 3 bocas se le (7S,12E,15S)-15-(((benciloxi)carbonil)amino)-8-oxo-2,5,9-triazatriciclo[14,3.1.0^{2,7}]jicosa-1(20),12,16,18-tetraeno-5-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,281 mmol), EtOH (5 ml) y Pd/C (59,7 mg, 0,056 mmol). La reacción se agitó en un globo de hidrógeno durante 2 h. Después, la reacción se filtró cuidadosamente a través del Celite. El filtrado se concentró para dar (7S,15S)-15-amino-8-oxo-2,5,9-triazatriciclo[14,3.1.0^{2,7}]jicosa-1(20),16,18-trieno-5-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 0,286 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color claro. (IEN) *m/z*: 403,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia). Preparación de (7S,15S)-15-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-8-oxo-2,5,9-triazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),16,18-trieno-5-carboxilato de *tert*-butilo.

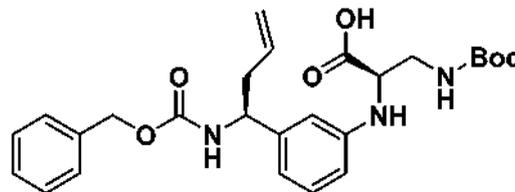


A un MFR se le añadieron 6-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol preparado como se describe en el intermedio 5, (6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol) (97 mg, 0,314 mmol), ACN (5 ml), HATU (141 mg, 0,371 mmol) y DBU (0,065 ml, 0,429 mmol). La suspensión se volvió una solución después de añadirse DBU. La reacción se agitó durante 10 min. Después, se añadió (7S,15S)-15-amino-8-oxo-2,5,9-triazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),16,18-trieno-5-carboxilato de *tert*-butilo (115 mg, 0,286 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se purificó usando HPLC prep. RP para dar (7S,15S)-15-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-8-oxo-2,5,9-triazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),16,18-trieno-5-carboxilato de *tert*-butilo (115 mg, 0,166 mmol, rendimiento del 58,0 %) en forma de un sólido de color beis. (IEN) *m/z*: 693,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s a, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (d, 7=2,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, 7=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,46 (d, 7=8,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,04 (d, 7=9,5 Hz, 1H), 6,95 (d, 7=7,5 Hz, 1H), 6,85 (s a, 1H), 6,53 (s a, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,78 (dd, 7=12,1, 3,1 Hz, 1H), 4,02 (s a, 2H), 3,87 (d, 7=13,2 Hz, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 3,56 - 3,47 (m, 2H), 3,35 (s a, 1H), 1,98 (dd, 7=8,0, 4,7 Hz, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 1H), 1,50 (s, 11H), 1,43 (d, 7=6,4 Hz, 3H), 1,11 (s a, 1H). HPLC analítica (Método X) TR = 3,788 min, pureza = 96 %. Factor X_{1a} K_i = 955 nM, Plasma Kallikrein K_i = 3473 nM.

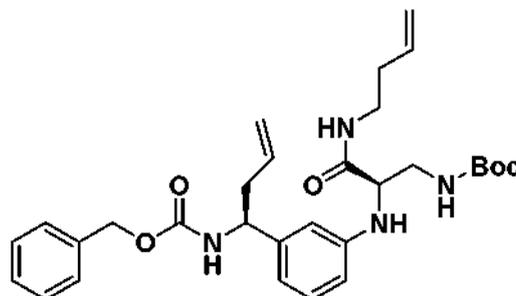
Ejemplo 23. Preparación de trifluorometilo acetato de N-[(3R,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-ilmetil}carbamato de metilo.



23A. Preparación de ácido (R)-2-((3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico.



A un tubo cerrado herméticamente se le añadieron el intermedio 2, (1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-bencilo (1, 2,78 mmol), ácido (R)-2-amino-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (680 mg, 3,33 mmol), K₂CO₃ (1151 mg, 8,33 mmol) y DMSO (5552 ul). La reacción se purgó con argón y después se añadió CuI (26,4 mg, 0,139 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se agitó a 110 °C durante 30 h. La reacción se repartió entre agua (40 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (40 ml), agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar ácido (R)-2-((3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (800 mg, 1,654 mmol, rendimiento del 59,6 %) en forma de una goma de color verduzco. (IEN) *m/z*: 484,1 (M+H)⁺

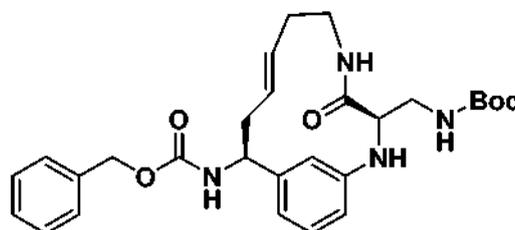
23B. Preparación de N-[(1S)-1-(3-[(1R)-1-(but-3-en-1-il)carbamoil]-2-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino)etil]fenil)but-3-en-il]carbamato de bencilo.

5

A un MFR se le añadieron ácido (R)-2-((3-((S)-1-(((benciloxi)carbonil)amino)but-3-en-1-il)fenil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (800 mg, 1,654 mmol), THF (15 ml), base de Hunig (0,867 ml, 4,96 mmol), but-3-en-1-amina (235 mg, 3,31 mmol) y HATU (1258 mg, 3,31 mmol). La reacción se agitó durante 3 h. La reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente EtOAc al 0-100 %/Hex) para dar N-[(1S)-1-(3-[(1R)-1-(but-3-en-1-il)carbamoil]-2-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino)etil]amino}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de bencilo (440 mg, 0,820 mmol, rendimiento del 49,6 %) en forma de un sólido de color blanco. (IEN) *m/z*: 537,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,97 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,24 (m, 5H), 7,03 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,82 - 5,64 (m, 2H), 5,60 (d, J = 6A Hz, 1H), 5,13 - 4,86 (m, 6H), 4,55 - 4,34 (m, 1H), 3,83 - 3,61 (m, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 3,25 - 2,99 (m, 3H), 2,44 - 2,25 (m, 2H), 2,19 - 2,01 (m, 2H), 1,43 - 1,32 (m, 9H).

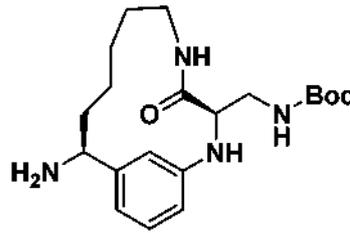
23C. Preparación de N-[(3R,8E,11S)-3-(((*tert*-butoxi)carbonilamino)metil)-4-oxo-2,5-diazabicyclo[0.3.1]hexadeca-1(16),8,12,14-tetraen-11-il]carbamato de bencilo.

20

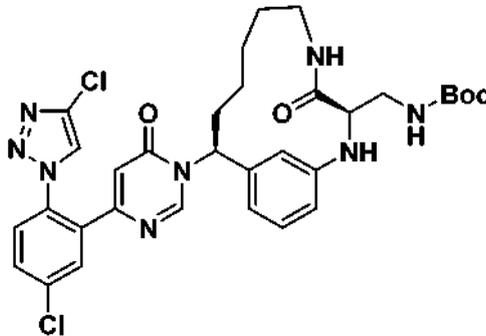


A un MFR se le añadieron N-[(1S)-1-(3-[(1R)-1-(but-3-en-1-il)carbamoil]-2-[(*tert*-butoxi)carbonil]amino)etil]amino}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de bencilo (385 mg, 0,717 mmol), pTsOH·H₂O (136 mg, 0,717 mmol) y DCE (70 ml). La reacción se purgó con Ar durante 15 min y después se añadió Grubbs II (122 mg, 0,143 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C en Ar durante 5 h. La reacción se enfrió y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y la reacción se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se separó. La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó usando un sistema ISCO (gradiente de CH₂CH al 0-10 %/MeOH) para dar el producto. Después, el residuo se trituró con CH₂Cl₂ (10 ml)/MeOH(10 ml)/EtOAc(5 ml)/heptano(15 ml). El sólido se recogió por filtración para dar N-[(3R,8E,11S)-3-(((*tert*-butoxi)carbonil]amino)metil)-4-oxo-2,5-diazabicyclo[0.3.1]hexadeca-1(16),8,12,14-tetraen-11-il]carbamato de bencilo (135 mg, 0,265 mmol, rendimiento del 37,0 %) en forma de un sólido de color claro. (IEN) *m/z*: 509,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s a, 5H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,70 (s a, 1H), 6,64 (s a, 1H), 6,59 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,15 (s a, 1H), 5,56 (s a, 1H), 5,44 (s a, 1H), 5,23 (s a, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,05 - 4,92 (m, 2H), 4,59 (s a, 1H), 3,83 (s a, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 3H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,75 - 2,64 (m, 2H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,98 (c, .7=11,3 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).

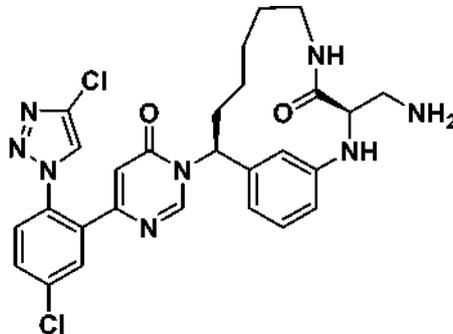
40

23D. Preparación de N-[(3R,11S)-11-amino-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]metil]carbamato de *tert*-butilo.

5 A un MFR de 2 bocas se le añadieron N-[(3R,8E,11S)-3-(((*tert*-butoxi)carbonil]amino)metil)-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),8,12,14-tetraen-11-il]carbamato de bencilo (135 mg, 0,265 mmol), EtOH (10 ml) y Pd/C (56,5 mg, 0,053 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 6 h. La reacción se filtró cuidadosamente a través de Celite y el filtrado se concentró para dar N-[(3R,HS)-11-amino-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]metil]carbamato de *tert*-butilo (99 mg, 0,263 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color beis. (IEN) m/z : 377,2 (M+H)⁺.

10 23E. Preparación de N-[(3R,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]metil]carbamato de *tert*-butilo.

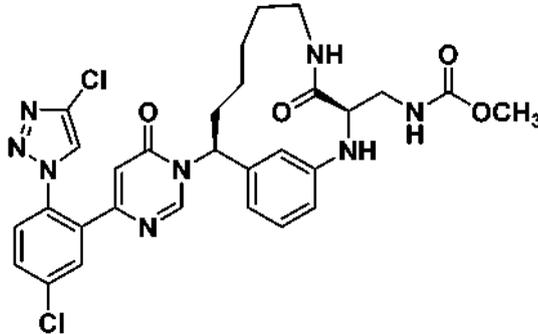
15 Se preparó N-[(3R,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]metil]carbamato de *tert*-butilo (75 mg, 0,112 mmol, rendimiento del 42,7 %) de una manera similar a el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, reemplazando (7S,15S)-15-amino-8-oxo-2,5,9-triazatriciclo[14,3.1.0^{2,7}]icosa-1(20),16,18-trieno-5-carboxilato de *tert*-butilo con N-[(3R,11S)-11-amino-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]metil]carbamato de *tert*-butilo. (IEN) m/z : 667,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,90 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,13 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,75 - 6,65 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,27 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J=13,0, 2,9$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J=6,5$ Hz, 1H), 3,61 - 3,37 (m, 4H), 3,00 (dt, $J=13,8, 4,5$ Hz, 1H), 2,25 (t, $J=12,2$ Hz, 1H), 2,00 - 1,80 (m, 3H), 1,64 - 1,54 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,26 - 1,15 (m, 2H).

25 23F. Preparación de clorhidrato de (3R,11S)-3-(aminometil)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-4-ona.

30 A un MFR se le añadieron clorhidrato de (3R,11S)-3-(aminometil)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-4-ona (15 mg, 0,022 mmol), MeOH (0,2 ml) y HCl 4 N en dioxano (0,034 ml, 1,123 mmol). La reacción se agitó durante 30 min. La reacción se concentró para dar (3R,11S)-3-(aminometil)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-4-ona, sal triclóridato salt (15 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco. (IEN) m/z : 561,2 (M+H)⁺

Ejemplo 23. Preparación de trifluorometilacetato de N-[[[(3R,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]metil]carbamato de metilo.

5



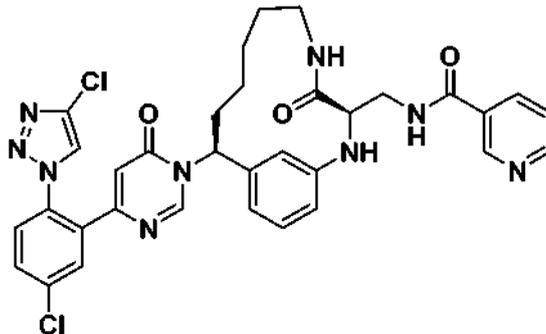
A un MFR se le añadieron clorhidrato de (3R,11S)-3-(aminometil)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-4-ona (9,5 mg, 0,014 mmol), THF (0,3 ml), Et₃N (9,78 µl, 0,070 mmol) y cloroformiato de metilo (1,087 µl, 0,014 mmol). La reacción se agitó durante 10 min. La reacción se purificó usando HPLC prep. RP para dar trifluorometil acetato de N-[[[(3R,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]metil]carbamato de metilo (2 mg, 2,60 µmol, rendimiento del 18,50 %) en forma de un sólido de color blanco. (IEN) *m/z*: 625,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,73 - 6,67 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,29 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,56 - 3,46 (m, 3H), 3,00 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,99 - 1,77 (m, 3H), 1,64 - 1,54 (m, 1H), 1,38 - 1,35 (m, 1H), 1,23-1,12 (m, 2H). HPLC analítico (Método A) TR = 10,784 min, pureza = 96 %. Factor Xla Ki = 27 nM, Plasma Kallikrein Ki = 2715 nM.

10

15

20

Ejemplo 24. Preparación de trifluorometilacetato de N-[[[(3R,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]metil]piridin-3-carboxamida.



25

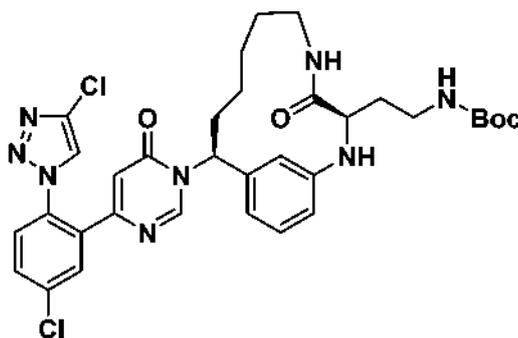
A un MFR se le añadieron clorhidrato de (3R,11S)-3-(aminometil)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-4-ona (9,5 mg, 0,014 mmol), ácido nicotínico (1,728 mg, 0,014 mmol), THF (0,5 ml), Et₃N (9,78 µl, 0,070 mmol) y HATU (5,34 mg, 0,014 mmol). La reacción se agitó durante 1 h. La reacción se purificó usando HPLC prep. RP para dar trifluorometilacetato de N-[[[(3R,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]metil]piridin-3-carboxamida (8 mg, 7,93 µmol, rendimiento del 56,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (IEN) *m/z*: 672,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,11 (s a, 1H), 8,81 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,79 - 6,69 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,90 - 3,76 (m, 2H), 3,54 (s a, 1H), 3,01 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,25 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,83 (s a, 2H), 1,59 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 1,40-1,10 (m, 4H). HPLC analítico (Método A) TR = 8,844 min, pureza = 98 %. Factor Xla Ki = 62 nM, Plasma Kallikrein Ki = 5203 nM.

30

35

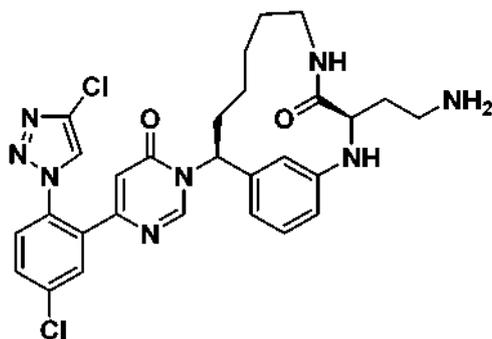
40

Ejemplo 26. Preparación de trifluorometilacetato de N-2-[[[(3R,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]metil]carbamato de terc-butilo.



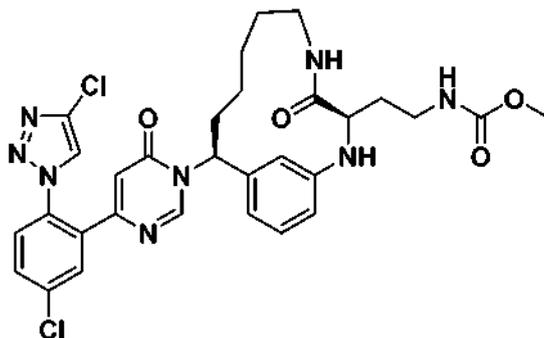
Se preparó trifluorometilacetato de N-{2-[(3R,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de *terc*-butilo (45 mg, 0,053 mmol) se preparó de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 23E, reemplazando ácido (R)-2-amino-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico con ácido (R)-2-amino-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoico. (IEN) m/z : 681,3(M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 - 8,25 (m, 1H), 7,90 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,13 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,31 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 5,70 (dd, $J=13,0, 2,9$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 2,98 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 2,27 (t, $J=12,7$ Hz, 1H), 2,00 - 1,81 (m, 6H), 1,69 - 1,55 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,25-1,14 (m, 1H). HPLC analítico (Método X) TR = 3,831 min, pureza = 95 %. Factor X_{1a} K_i = 24 nM, Plasma Kallikrein K_i = 430 nM.

Ejemplo 27. Preparación de clorhidrato de (3R,11S)-3-(2-aminoetil)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-4-ona.



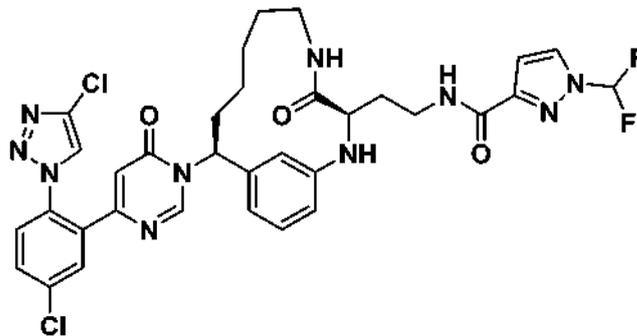
A un MFR se le añadieron trifluorometilacetato de N-{2-[(3R,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de *terc*-butilo (45 mg, 0,066 mmol) y HCl 4 N en dioxano (0,825 ml, 3,30 mmol). La reacción se agitó durante 15 min. La reacción se concentró para dar clorhidrato de (3R,11S)-3-(2-aminoetil)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-4-ona (45 mg, 0,061 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (IEN) m/z : 581,4(M+H)⁺. HPLC analítico (Método X) TR = 3,145 min, pureza = 95 %. Factor X_{1a} K_i = 871 nM, Plasma Kallikrein K_i = 14030 nM.

Ejemplo 28. Preparación de trifluorometilacetato de N-{2-[(3R,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de metilo.



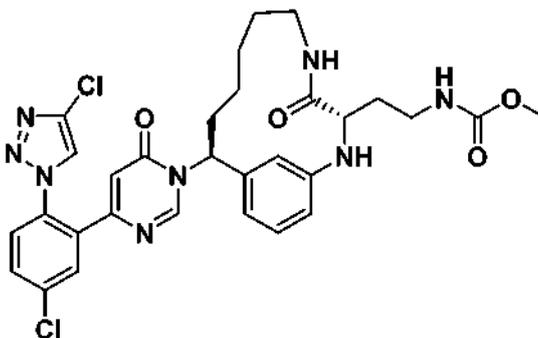
Se preparó trifluorometilacetato de N-{2-[(3R,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de metilo (8,5 mg, 10,72 μ mol, rendimiento del 74,0 %) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, reemplazando clorhidrato de (3R,11S)-3-(aminometil)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-4-ona con clorhidrato de (3R,11S)-3-(2-aminoetil)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-4-ona preparado como se describe en el Ejemplo 27. (IEN) m/z : 639,2(M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,89 (d, J =2,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,20 (t, J =7,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 6,49 (d, J =7,5 Hz, 1H), 6,43 - 6,37 (m, 1H), 5,69 (dd, J =12,8, 2,9 Hz, 1H), 4,11 (t, J =7,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,31 (td, J =12,4, 4,1 Hz, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 3H), 1,84 - 1,70 (m, 2H), 1,68 - 1,59 (m, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 1H), 1,27 - 1,13 (m, 2H). HPLC analítico (Método A) TR = 10,956 min, pureza = 95 %. Factor X_{1a} K_i = 5 nM, Plasma Kallikrein K_i = 83 nM.

Ejemplo 29. Preparación de trifluorometilacetato de N-{2-[(3R,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida.



A un MFR se le añadieron clorhidrato de (3R,11S)-3-(2-aminoetil)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-4-ona (9,5 mg, 0,014 mmol), ácido 1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (2,229 mg, 0,014 mmol), THF (0,5 ml), Et₃N (9,58 μ l, 0,069 mmol) y HATU (5,23 mg, 0,014 mmol). La reacción se agitó durante 1 h. La reacción se purificó usando HPLC prep. RP para dar trifluorometilacetato de N-{2-[(3R,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}-1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (6 mg, 6,79 μ mol, rendimiento del 49,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (IEN) m/z : 725,2(M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 7,89 (d, J =2,2 Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,15 (t, J =7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J =2,6 Hz, 1H), 6,80 - 6,74 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,35 (d, J =1,1 Hz, 1H), 5,69 (dd, J =13,0, 2,6 Hz, 1H), 4,15 (t, J =7,0 Hz, 1H), 3,68 - 3,49 (m, 3H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,17 - 2,02 (m, 2H), 1,97 - 1,78 (m, 3H), 1,64 - 1,53 (m, 1H), 1,39 - 1,30 (m, 1H), 1,27 - 1,11 (m, 2H). HPLC analítico (Método X) TR = 3,515 min, pureza = 95 %. Factor X_{1a} K_i = 5 nM, Plasma Kallikrein K_i = 49 nM.

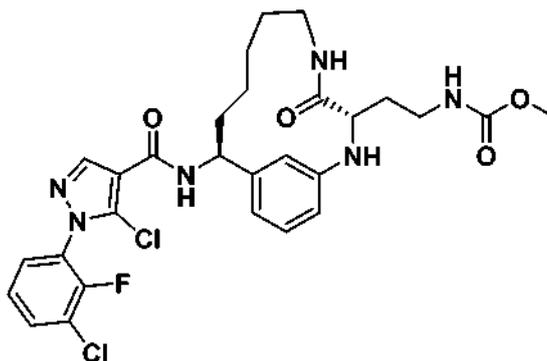
Ejemplo 30. Preparación de trifluorometilacetato de N-{2-[(3S,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de metilo.



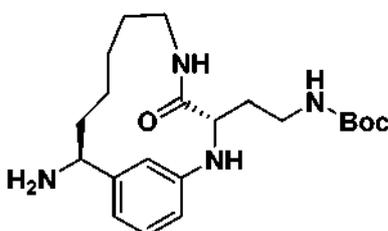
Se preparó trifluorometilacetato de N-{2-[(3S,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de metilo (6,5 mg,

8,11 μmol) de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 28, reemplazando ácido (R)-2-amino-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoico con ácido (S)-2-amino-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoico. (IEN) m/z : 639,4(M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 - 8,32 (m, 2H), 8,19 (dd, $J=7,8$, 2,8 Hz, 1H), 7,85 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 6,91 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,78 - 6,71 (m, 1H), 6,41 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 5,73 (dd, $J=12,4$, 3,2 Hz, 1H), 3,96 (t, $J=6,9$ Hz, 1H), 3,70 - 3,64 (m, 3H), 3,40 - 3,27 (m, 3H), 3,23 - 3,09 (m, 1H), 2,44 (dt, $J=12,9$, 6,4 Hz, 1H), 2,02 (ddt, $J=17,6$, 13,8, 6,9 Hz, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,80 - 1,64 (m, 1H), 1,62 - 1,50 (m, 1H), 1,45 (quint., $J=6,6$ Hz, 2H), 1,31 - 1,12 (m, 2H). HPLC analítico (Método A) TR = 9,937 min, pureza = 94 %. Factor X_{1a} K_i = 515 nM, Plasma Kallikrein K_i = 5682 nM.

10 **Ejemplo 31. Preparación de trifluorometilacetato de N-{2-[(3S,11S)-11-[5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amidol-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de metilo.**

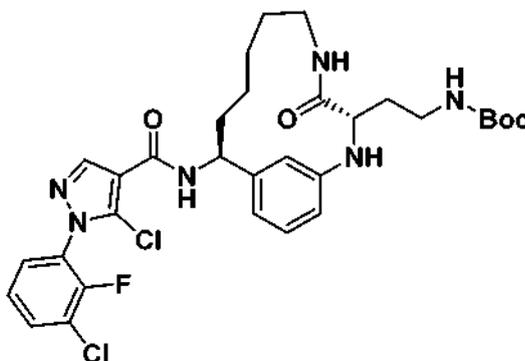


15 **31A. Preparación de N-{2-[(3S,11S)-11-amino-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de *tert*-butilo.**



20 Se preparó N-{2-[(3S,11S)-11-amino-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de *tert*-butilo (95 mg, 0,182 mmol) se preparó de una manera similar como el procedimiento descrito en el Ejemplo 23D, reemplazando ácido (R)-2-amino-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico con ácido (S)-2-amino-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoico. (IEN) m/z : 391,2(M+H)⁺.

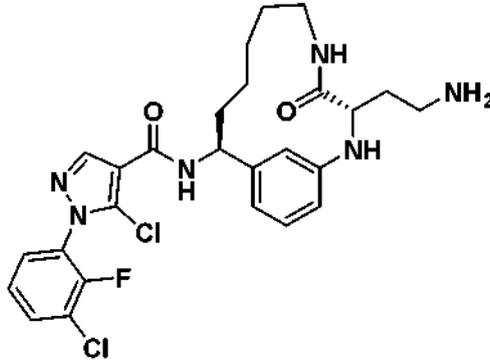
25 **31B. Preparación de trifluorometilacetato de N-{2-[(3S,11S)-11-[5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amidol-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de *tert*-butilo.**



30 A un MFR se le añadieron N-{2-[(3S,11S)-11-amino-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de *tert*-butilo (13 mg, 0,033 mmol), intermedio 13 (9,16 mg, 0,033 mmol), HATU (18,99 mg, 0,050 mmol), base de Hunig (0,012 ml, 0,067 mmol) y DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante 16 h. La reacción se diluyó con MeOH y unas gotas de agua y se purificó usando un sistema HPLC prep. RP. El pico deseado se

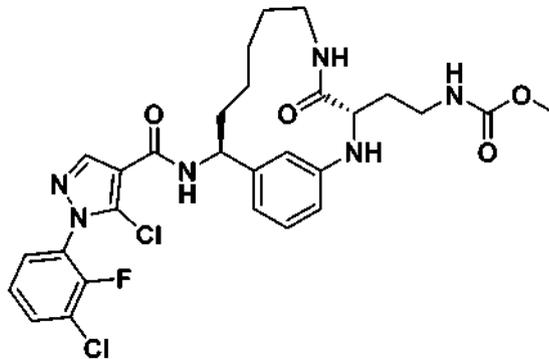
concentró para dar trifluorometilacetato de N-{2-[(3S,11S)-11-[5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de *terc*-butilo (17 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 67,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (IEN) m/z : 669,4(M+Na)⁺.

5 **31C. Preparación de clorhidrato de N-[(3S,11S)-3-(2-aminoetil)-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-11-il]-5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida.**



- 10 A un MFR se le añadieron trifluorometilacetato de N-{2-[(3S,11S)-11-[5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de *terc*-butilo (17 mg, 0,026 mmol), dioxano (0,5 ml) y HCl (0,656 ml, 2,63 mmol). La reacción se agitó a ta durante 15 min. La reacción se
 15 concentró para dar triclóridrato de N-[(3S,11S)-3-(2-aminoetil)-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-11-il]-5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (17 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino. (IEN) m/z : 547,1(M+H)⁺.

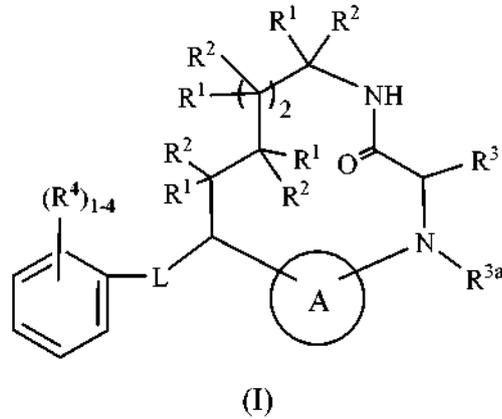
Ejemplo 31. Preparación de trifluorometilacetato de N-2-[(3S,11S)-11-[5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de metilo.



- 20 A un MFR se le añadieron clorhidrato de N-[(3S,11S)-3-(2-aminoetil)-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-11-il]-5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (17 mg, 0,026 mmol), THF (0,5 ml), Et₃N (0,018 ml, 0,129 mmol) y seguido de cloroformiato de metilo (2,005 µl, 0,026 mmol). La reacción se agitó durante
 25 10 min. La reacción se purificó usando HPLC prep. RP para dar trifluorometilacetato de N-2-[(3S,11S)-11-[5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-amido]-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de metilo (7 mg, 9,24 µmol, rendimiento del 35,7 %) en forma de un sólido de color blanco. (IEN) m/z : 605,4(M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (s, 1H), 7,94 (d, 7=3,5 Hz, 1H), 7,77 (ddd, 7=8,2, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (ddd, 7=8,0, 6,5, 1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 2H), 6,98 (s a, 1H), 4,90 (d, 7=4,6 Hz, 1H), 3,94
 30 (t, 7=7,0 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,41 - 3,26 (m, 3H), 3,09 (d, 7=10,3 Hz, 1H), 2,20 - 2,02 (m, 3H), 1,99 - 1,83 (m, 1H), 1,54 (s a, 1H), 1,41 (d, 7=4,6 Hz, 1H), 1,38-1,31 (m, 2H), 0,83 - 0,69 (m, 1H), 0,59 (d, 7=6,6 Hz, 1H). HPLC analítico (Método A) TR = 6,516 min, pureza = 95 %. Factor X₁ Ki = 1834 nM, Plasma Kallikrein Ki = 9494 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)

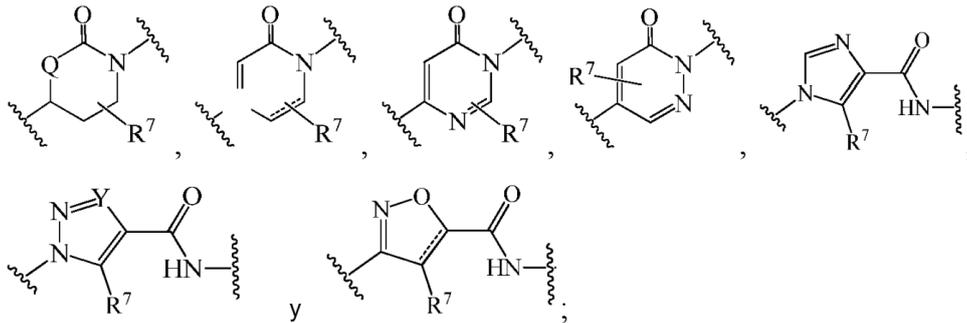


5

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

L se selecciona independientemente entre

10



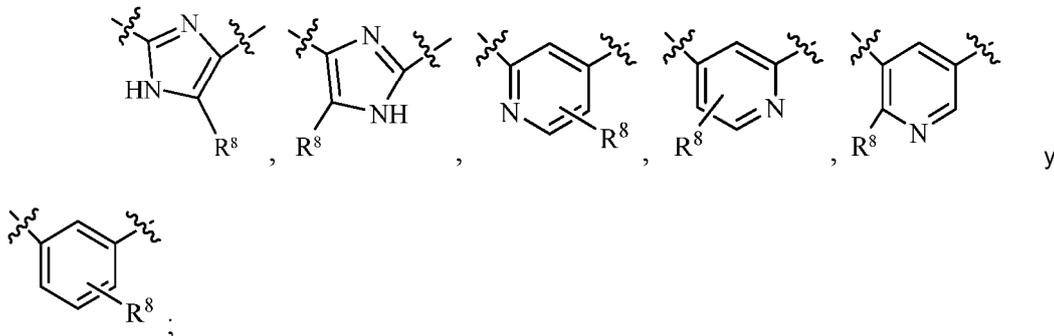
--- es un enlace opcional;

Q se selecciona independientemente entre O, NH y CH₂;

15

Y se selecciona independientemente entre N y CR⁷;

el anillo A se selecciona independientemente entre



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

R³ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, alqueno C₂₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, alquino C₂₋₄ sustituido con 1-5 R⁵, CN, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(=O)R^b, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_n-NR^aC(N-CN)NR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(NH)NR^aR^a, -(CH₂)_n-N=CR^bNR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aC(=S)NR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_n-S(=O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aS(=O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_n-NR^aS(=O)_pR^c, -(CR^dR^d)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 1-5 R⁵, y -(CR^dR^d)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 1-5 R⁵;

25

R^{3a} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

R⁷ se selecciona independientemente entre H, OR^b, halógeno, NR^aR^a y alquilo C₁₋₃;
 R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NO₂, =O, C(=O)NR^aR^a, C(=O)OR^b, -
 (CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-NR^aR^a, C(=NOH)NH₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e,
 alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, arilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -
 (CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆
 sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-
 heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo
 heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

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

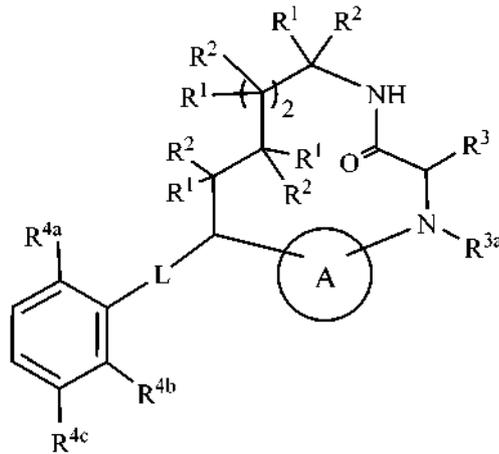
R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆
 sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

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

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

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

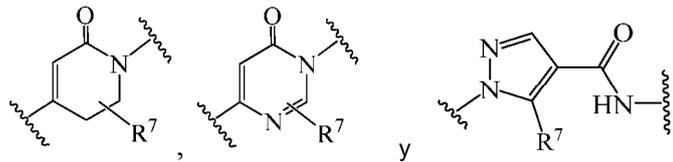
3. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la Fórmula (II):



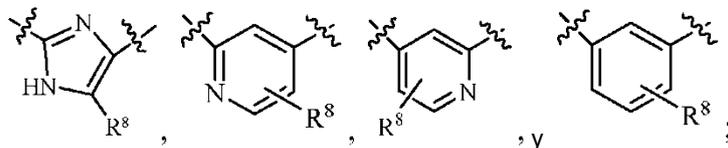
(II)

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

L se selecciona independientemente entre



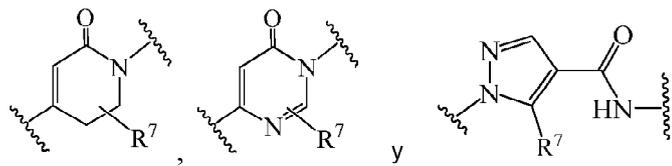
el anillo A se selecciona independientemente entre



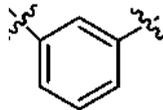
R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₄ y OH;
 R³ se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(=O)R^b, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_n-R^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aR^a;
 R^{3a} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
 5 R^{4a} se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, C(=O)CH₃, CHF₂, CF₃, C(CH₃)F₂, OCHF₂, arilo, cicloalquilo C₃₋₆ y heterociclo de 4-6 miembros, en donde dichos arilo, cicloalquilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con R¹⁰;
 R^{4b} se selecciona independientemente entre H y halógeno;
 R^{4c} se selecciona independientemente entre H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo y OCH₃;
 10 R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, D, -(CH₂)_n-OR^b, =O, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, halógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e y -O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;
 R⁷ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₃;
 15 R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, halógeno, CN, NO₂, =O, C(=O)NR^aR^a, C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-OR^b, -(CH₂)_n-NR^aR^a, C(=NOH)NH₂, alquilo C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, arilo sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-5 R^e;
 R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;
 20 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;
 25 R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;
 R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^f, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heterociclilo, CO₂H, -(CH₂)_nOR^f, SR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;
 30 R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R^f y R^f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;
 n, en cada caso, es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4;
 p, en cada caso, es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2.

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

L se selecciona independientemente entre



el anillo A es



R¹ y R² se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ y OH;
 R³ se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(=O)R^b, -(CH₂)_n-C(=O)OR^b, -(CH₂)_n-NR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_n-R^aC(=O)R^b, -NR^aC(=O)NR^aR^a, -C(=O)NR^aR^a;
 50 R^{3a} es H;

- 5 il)-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}-1-(difluorometil)-1H-pirazole-3-carboxamida; trifluorometilacetato de N-{2-[(3S,11S)-11-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de metilo; trifluorometilacetato de N-{2-[(3S,11S)-11-[5-cloro-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazole-4-amido]-4-oxo-2,5-diazabicyclo[10.3.1]hexadeca-1(16),12,14-trien-3-il]etil}carbamato de metilo; o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.
- 10 6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 15 7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico.
- 20 8. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 25 9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.
- 30 10. Un compuesto o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis producida por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre queda expuesta a una superficie artificial que facilita la trombosis.