

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 745**

51 Int. Cl.:

C07D 487/06 (2006.01)
C07D 498/06 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 471/18 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 487/18 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2011 PCT/US2011/024308**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2011 WO11100402**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2011 E 11704895 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2534152**

54 Título: **Macrociclos como inhibidores del factor XIa**

30 Prioridad:

21.10.2010 US 405338 P
11.02.2010 US 303423 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

QUAN, MIMI, L.;
DECICCO, CARL, P.;
CORTE, JAMES, R. y
WANG, CAILAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 674 745 T3

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

DESCRIPCIÓN

Macrociclos como inhibidores del factor XIa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos macrocíclicos que son inhibidores del factor XIa y/o de caliceína plasmática y, por lo tanto, pueden usarse, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos tromboembólicos.

10

Antecedentes de la invención

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

15

20

25

30

35

Un enfoque es inhibir la generación de trombina usando como diana la inhibición del factor de coagulación XIa (FXIa). El factor XIa es una serina proteasa plasmática implicada en la regulación de la coagulación sanguínea, que se inicia *in vivo* por la unión del factor tisular (TF) al factor VII (FVII) para generar el factor VIIa (FVIIa). El complejo TF:FVIIa resultante activa al factor IX (FIX) y al factor X (FX), lo que da lugar a la producción de factor Xa (FXa). El FXa generado cataliza la transformación de la protrombina en pequeñas cantidades de trombina antes de inactivarse esta vía mediante el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Después, se propaga adicionalmente el proceso de coagulación mediante la activación retroalimentada de los factores V, VIII y XI por cantidades catalíticas de trombina. (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007).) El fuerte incremento de trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, que polimeriza formando el armazón estructural de un coágulo de sangre y activa a las plaquetas, que son un componente celular clave de la coagulación (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003)). Por lo tanto, el factor XIa desempeña un papel clave en la propagación de este bucle de amplificación y por lo tanto, es una diana atractiva para la terapia antitrombótica. Los inhibidores del factor VIIa macrocíclicos se describen en el documento WO 2008/079836.

Sumario de la invención

40

La presente invención proporciona nuevos compuestos macrocíclicos, incluidos estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de enzimas serina proteasas, especialmente del factor XIa y/o de la caliceína plasmática.

45

La presente divulgación también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención.

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

50

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

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

55

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

Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente uno a dos, agente(s).

60

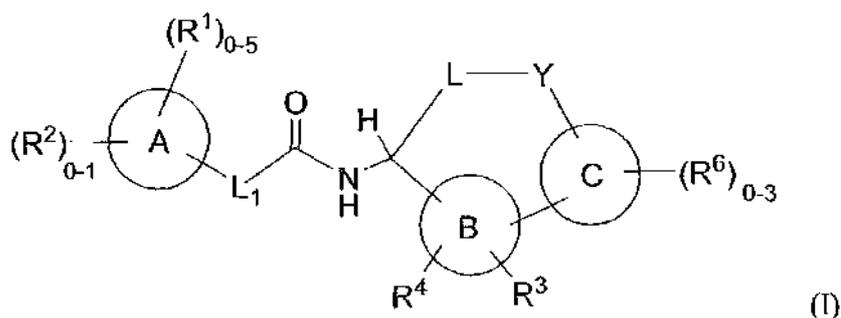
Estas y otras características de la invención se explicarán de forma expandida conforme continúa la divulgación.

Descripción detallada de la invención

65

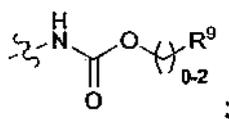
I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención proporciona, *entre otras cosas*, un compuesto de Fórmula (I):



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

- 5 en anillo A es independientemente un carbociclo C₃₋₁₀ o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;
- el anillo B es independientemente un anillo de benceno o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p;
- 10 el anillo C es independientemente un anillo de benceno o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;
- L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, -CHR⁵-, -CHR⁵CHR⁵-, -CR⁵=CR⁵-, -C≡C-, -OCH₂-, -CHR⁵NH-, -CH₂O-, -SCH₂-, -SO₂CH₂-, -CH₂NH- y -CR⁵R⁵-;
- L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -alquilen C₁₋₆-(carbociclo C₃₋₈)-alquilen C₀₋₄- y -alquilen C₁₋₆-(heterociclo de 5 a 6 miembros)-alquilen C₀₋₄-; en donde dicho heterociclo comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde dicho alquilen está sustituido con 0-2 R⁷ y opcionalmente uno o más de los átomos de carbono de dicho alquilen pueden reemplazarse por O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CO, CONH, NHCO, OCONH, NHCO₂, SO₂NH, NHSO₂, CON(alquilo C₁₋₄) o N(alquilo C₁₋₄)CO; en donde dicho carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-2 R^{7a};
- 15 Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), C(alquilo C₁₋₄)₂, O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), N(CO₂(alquilo C₁₋₄)), -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CON(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -OCON(alquilo C₁₋₄)-, -NHCONH-, -SO₂NH-, -NHCO₂- y -NHSO₂-;
- R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, OH, haloalquilo C₁₋₄, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CN, NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -OCH₂CO₂H, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂ y fenilo sustituido con 0-2 R^a;
- 20 R² es independientemente un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2a};
- R^{2a} se selecciona, independientemente en cada aparición, seleccionado entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, -CH₂OH, alcoxi C₁₋₄, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄) y -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂;
- 30 R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, OH, NH₂, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂CO₂H y cicloalquilo C₃₋₆;
- R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄;
- R⁵ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: H, halógeno, OH y alquilo C₁₋₄;
- 40 R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CH(alquilo C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂CONH₂, y
- 45



- 50 R⁷ y R^{7a} se seleccionan, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, NH₂, CH₂NH₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CH₂O(alquilo C₁₋₄), CH₂O(CH₂)₁₋₄O(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CH₂CO₂H, CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄),

CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CON(alquil C₁₋₄)(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂,
alquilo C₁₋₄, -(CO)₀₋₁(CH₂)₀₋₁-carbociclo C₃₋₆ y -(CO)₀₋₁(CH₂)₀₋₁-(heterociclo de 4 a 6 miembros que comprenden
átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde dicho
carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-2 R⁸;

5 R⁸ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, CHF₂,
CF₃, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, y alquilo C₁₋₄;

R⁹ es un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados
entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), N(CO₂(alquilo C₁₋₄)), O y S(O)_p;

10 R^a se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, CF₃,
alcoxi C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄;

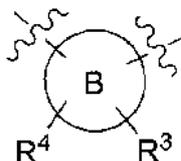
p se selecciona independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: 0, 1 y 2.

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

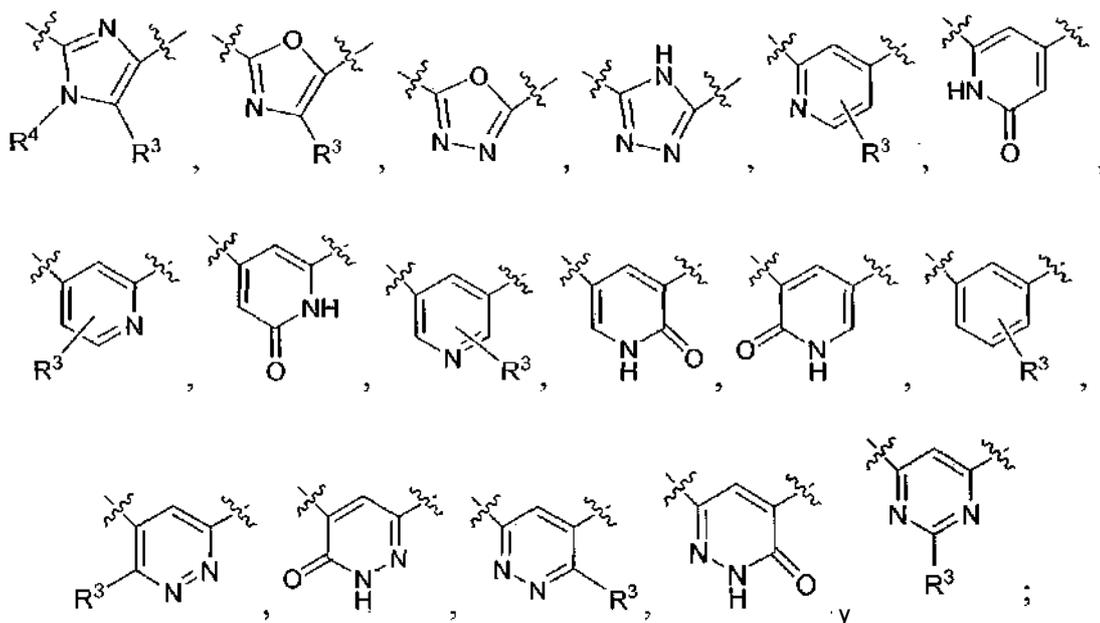
el anillo A es independientemente un carbociclo de 6 miembros, un carbociclo de 9 a 10 miembros o un
heterociclo de 5 a 10 miembros que comprenden: átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N,
NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; el anillo B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:
20 imidazol, oxazol, oxadiazol, triazol, piridina, piridazina, pirimidina y benceno; y
el anillo C se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: benceno, piridina, indazol, indol,
benzoimidazol, quinolina, isoquinolina y quinazolina.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o un estereoisómero, un
tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del primer o segundo
25 aspecto, en donde:

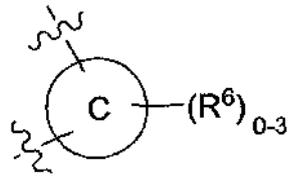
el anillo A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: benceno, ciclohexano, indano,
tetrahidronaftaleno, naftaleno, dihidroisoxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, triazol, piperidina, indazol, indol,
30 benzoimidazol, quinolina, isoquinolina, tetrahydroquinolina y tetrahydroisoquinolina;



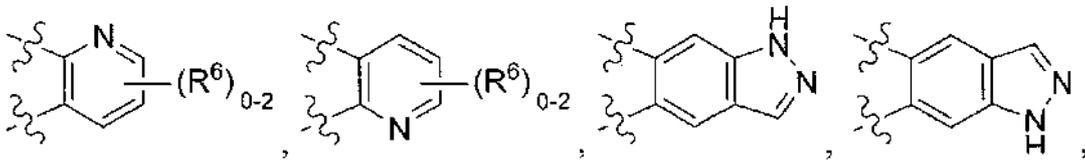
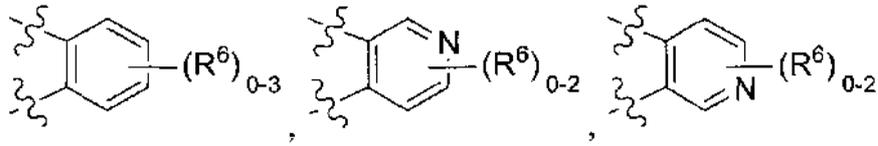
se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



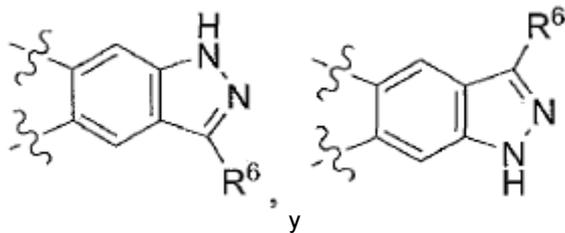
40 y



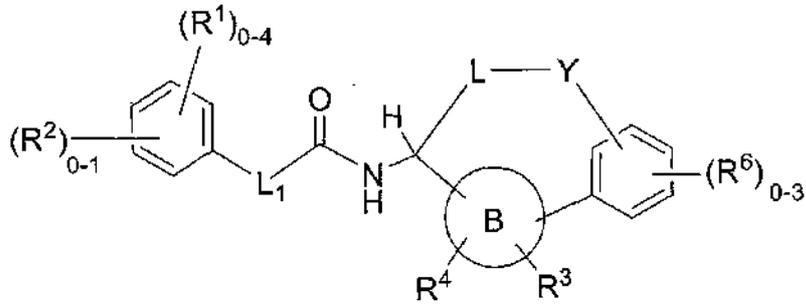
se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



5



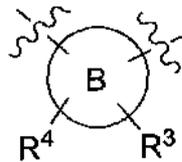
En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II):



(II)

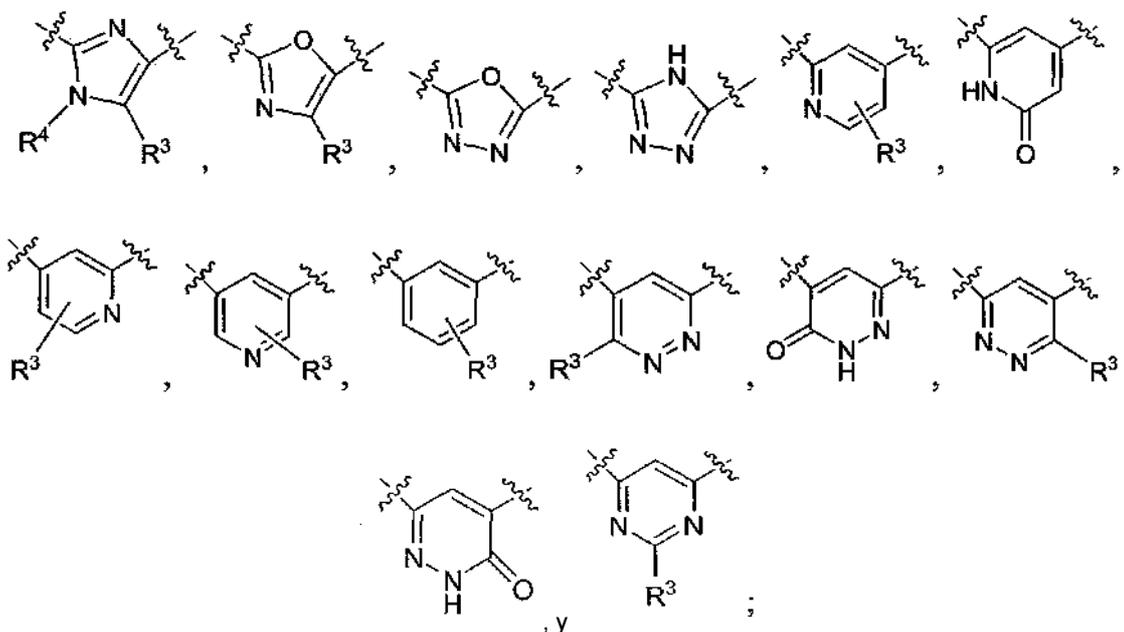
10

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

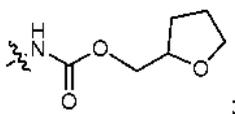


15

se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



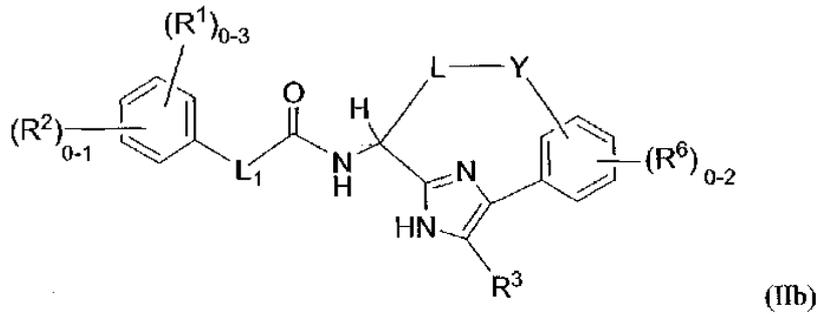
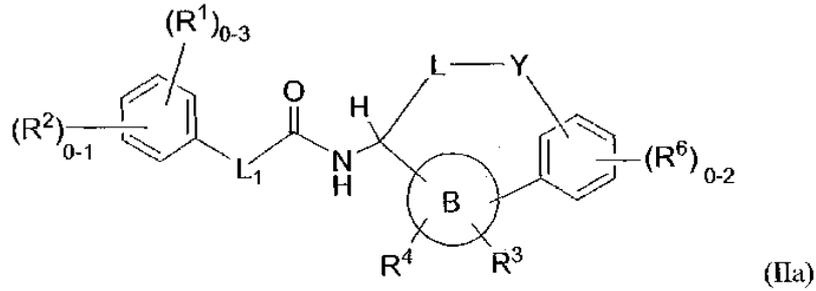
- 5 L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, -CHR⁵CHR⁵-, -CR⁵=CHR⁵-, -C=C-, -OCH₂-, -CHR⁵NH-, -CH₂O-, -SCH₂-, -SO₂CH₂-, -CH₂NH- y -CR⁵R⁵-;
- L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -alquilen C₁₋₆-(carbociclo C₃₋₈)-alquilen C₀₋₄- y -alquilen C₁₋₆-(heterociclo de 5 a 6 miembros)-alquilen C₀₋₄-; en donde dicho heterociclo comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde dicho alquilen está sustituido con 0-2 R⁷ y opcionalmente uno o más de los átomos de carbono de dicho alquilen pueden reemplazarse por O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CO, CONH, NHCO, OCONH, SO₂NH o CON(alquilo C₁₋₄); en donde dicho carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-2 R^{7a};
- 10 Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), C(alquilo C₁₋₄)₂, O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), N(CO₂(alquilo C₁₋₄)), -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CON(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -OCON(alquilo C₁₋₄)-, -NHCONH- y -SO₂NH-;
- 15 R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, OH, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO(alquilo C₁₋₄), -OCH₂CO₂H, -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂ y -C(=NH)NH₂;
- 20 R² es independientemente un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2a};
- R^{2a} se selecciona, independientemente en cada aparición, seleccionado entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, -CH₂OH, alcoxi C₁₋₄, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄) y -CON(alquilo C₁₋₄)₂;
- 25 R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, OH, NH₂, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ y -CH₂CO₂H;
- R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄;
- 30 R⁵ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: H, halógeno, OH y alquilo C₁₋₄;
- R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CH(alquilo C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂CONH₂, y



- 40 R⁷ y R^{7a} se seleccionan, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, OH,

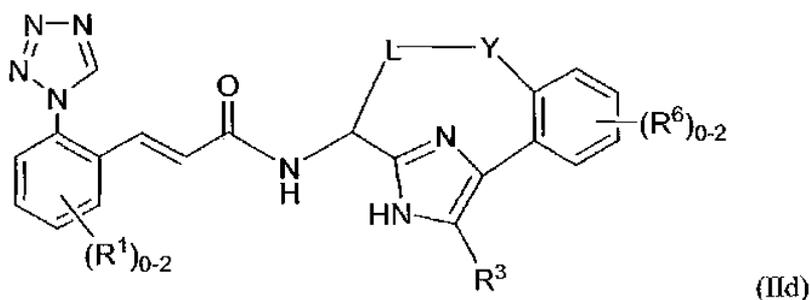
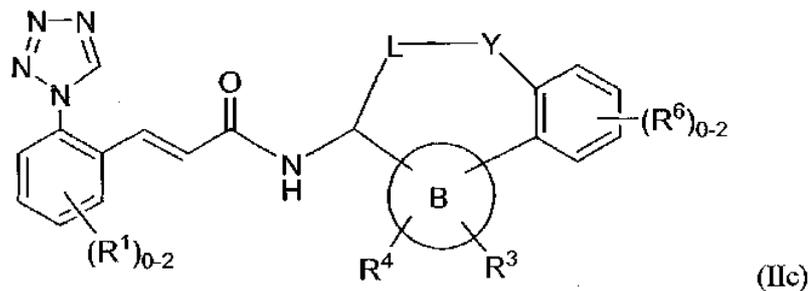
CHF₂, CF₃, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CH₂O(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CH₂CO₂H, CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄ y -(CO)₀₋₁-(heterociclo de 4 a 6 miembros que comprenden átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R⁸; R⁸ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, CHF₂, CF₃, alcoxi C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; y p se selecciona independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: 0, 1 y 2.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IIa) o Fórmula (IIb):



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

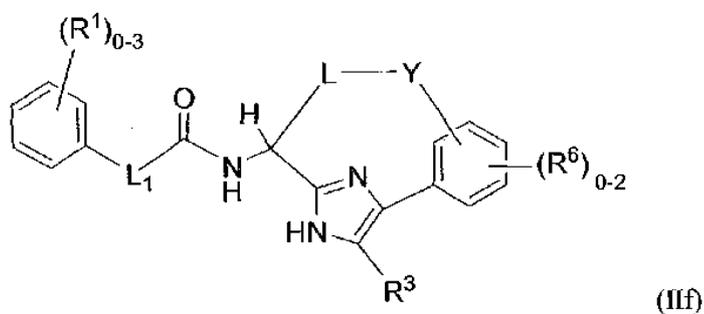
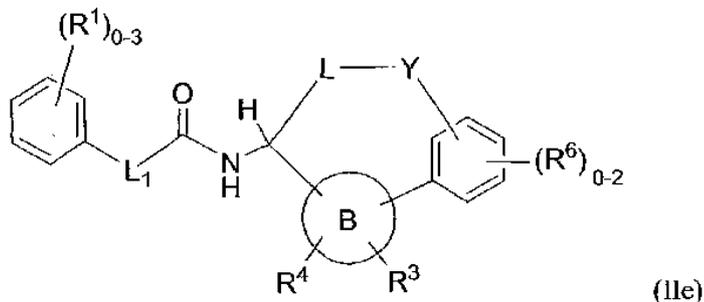
En un sexto aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IIc) o Fórmula (IId):



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

En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Ile) o Fórmula (IIf):

5



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

10

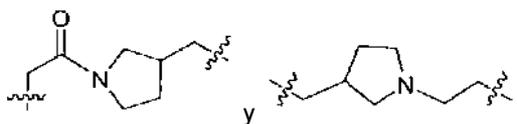
En un octavo aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf) un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en donde:

15

L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C- y -CH₂NH-;

L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -(CH₂)₁₋₂-(fenileno)-(CH₂)₀₋₃-, -CH₂O(CH₂)₁₋₄-(fenileno)-(CH₂)₀₋₃-, -(CH₂)₁₋₂-(fenileno)-CONH(CH₂)₀₋₂-, -(CH₂)₁₋₂-fenileno-CON(alquilo C₁₋₄)(CH₂)₀₋₂-, -(CH₂)₁₋₂-(piridinilenoHCH₂)₀₋₃-, -CH₂-pirimidinileno-(CH₂)₀₋₃-;

20



en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-2 R^{7a};

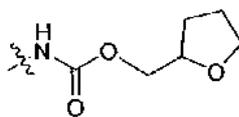
25

Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), C(alquilo C₁₋₄)₂, O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), N(CO₂(alquilo C₁₋₄)), -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CON(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-; R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre: halógeno, CN, OH, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(=NH)NH₂, -C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -SO₂NH₂;

30

R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, OH, NH₂, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ y -CH₂CO₂H; y R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CH(alquilo C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, y

35



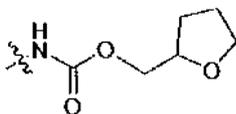
En un noveno aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en donde:

L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, -CH₂CH₂- y -CH=CH-;

R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CO(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -C(=NH)NH₂;

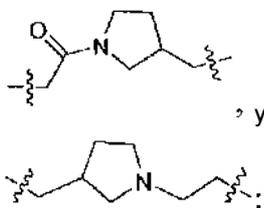
R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, CN, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄) y alquilo C₁₋₄; y

R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CO₂H, -NHCO₂CH₂CH(alquilo C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), y



En un décimo aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los anteriores aspectos, en donde:

L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -CH₂-fenilén-(CH₂)₀₋₃-, -CH₂O(CH₂)₂-fenilén-(CH₂)₀₋₁-, -CH₂-fenilén-CONH(CH₂)₀₋₂-, -CH₂-fenilén-CON(alquilo C₁₋₄)(CH₂)₀₋₂-, -CH₂-piridinilén-(CH₂)₀₋₃-, -CH₂-pirimidinilén-(CH₂)₀₋₃-,

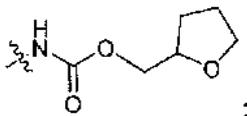


en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-1 R^{7a};

Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CH₂, O, NH, N(alquilo C₁₋₄), N(CO₂(alquilo C₁₋₄)), -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CON(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-; y L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace y -CH=CH-;

R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), CN, CH₂F, CHF₂, OCHF₂, NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -C(=NH)NH₂; R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo C₁₋₄ y CN;

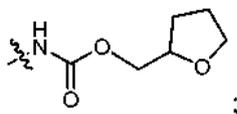
R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CO₂H, -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CH(alquilo C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), y



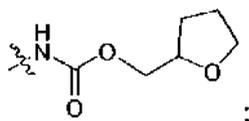
y R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄ y N(alquilo C₁₋₄)₂.

En un 11º aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (III) o Fórmula (IIIa):

R^{1b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y halógeno;
 R² es independientemente un heterociclo de 5 miembros seleccionado entre: triazolilo y tetrazolilo;
 R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo C₁₋₄ y CN;
 R^{6a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halógeno, NH₂, CO₂H, CONH₂,
 5 CO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CO₂H, -
 NHCO₂CH₂CH(alquil C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), y

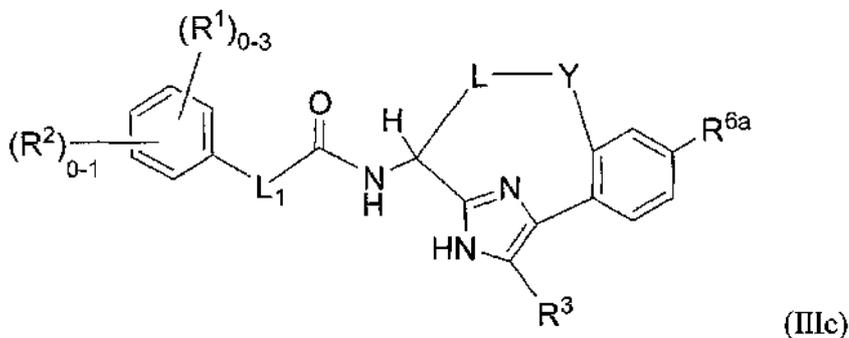


10 y
 R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄,
 OH, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), CN, CH₂F, CHF₂, OCHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -C(=NH)NH₂;
 R^{1b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y halógeno;
 R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo C₁₋₄ y CN;
 15 R^{6a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halógeno, NH₂, CO₂H, CONH₂, -
 NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CH(alquil C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄),
 y



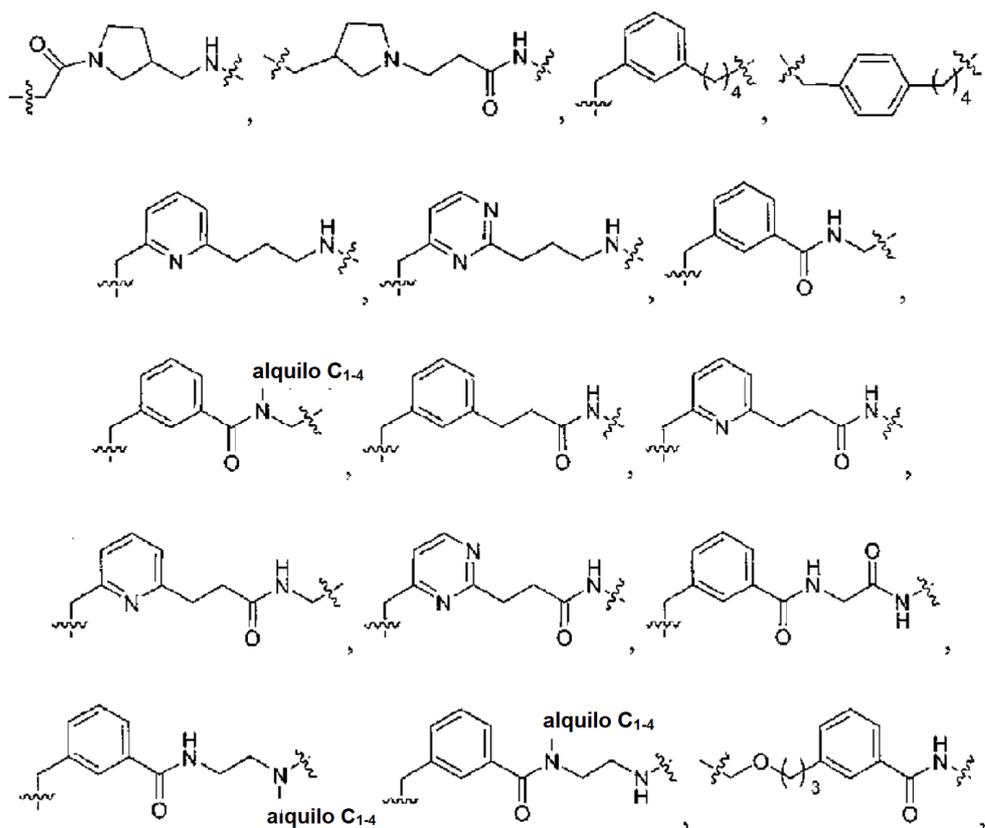
20 y
 R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄ y N(alquilo C₁₋₄)₂.

25 En un 13º aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (IIIc):

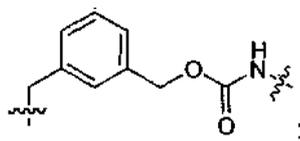


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

30 L-Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



y



5

en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-1 R^{7a};

L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace y -CH=CH-;

10 R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), CN, CHF₂, y OCHF₂;

R² es independientemente un heterociclo de 5 miembros seleccionado entre: pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y halógeno;

15 R^{6a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halógeno, -NH(alquilo C₁₋₄) y NHCO₂(alquilo C₁₋₄); y

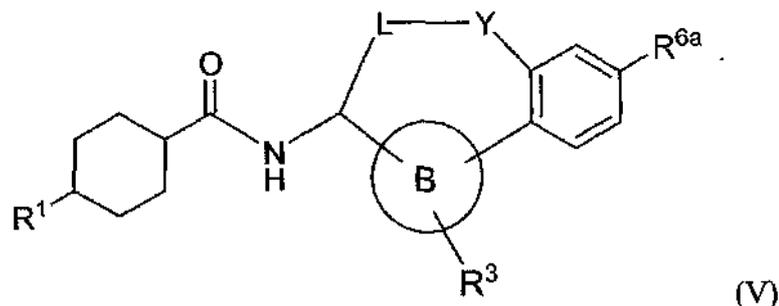
R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂.

En un 14^o aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (IIIc) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del 13^o aspecto, en donde:

20

L-Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

En un 16° aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (V):

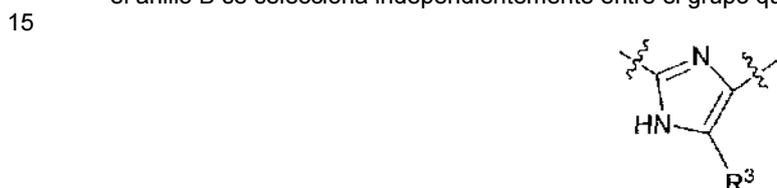


5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del primer, segundo o tercer aspecto, en donde:

el anillo B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: imidazol y piridina; y R¹ se selecciona, independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₄ y CH₂NH₂.

10 En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (V): o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

el anillo B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



y



L es independientemente -CH₂-2,6-(3-F-piridinileno)-(CH₂)₂-;

Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -CH₂-, -CONH- y NH;

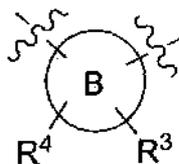
R³ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: H, F, Cl y Me; y

25 R^{6a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y -NHCO₂Me.

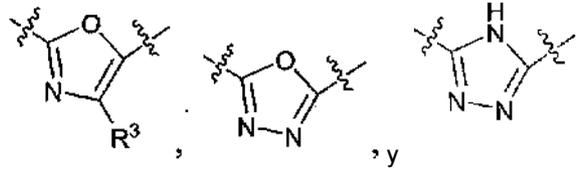
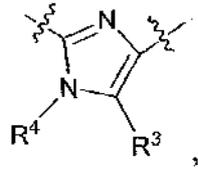
En un 17° aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los compuestos ejemplificados de la invención expuestos en los ejemplos o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjuntos de compuestos dentro del alcance del 24° aspecto.

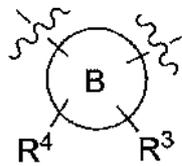
35 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIc) o (IIe), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del cuarto aspecto, en donde:



40 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

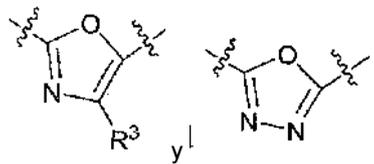
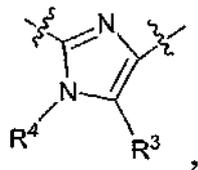


5 En otro aspecto en donde:

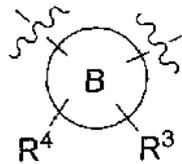


se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

10

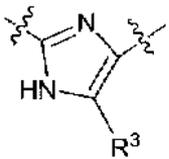


15 En otro aspecto, en donde:

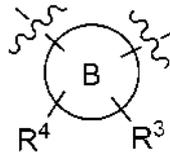


es

20

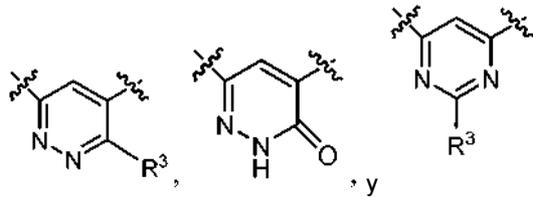
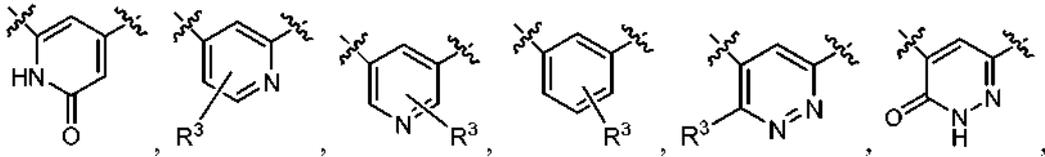
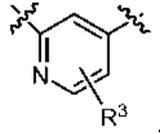


25 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIc) o (IIe) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del cuarto aspecto, en donde:



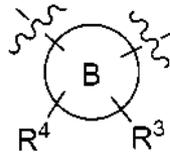
se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

5

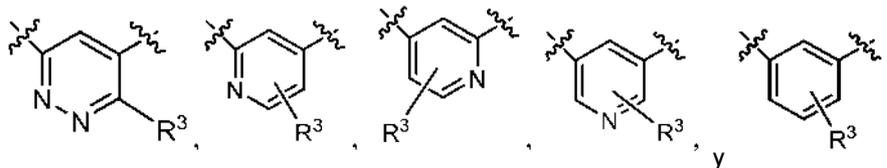
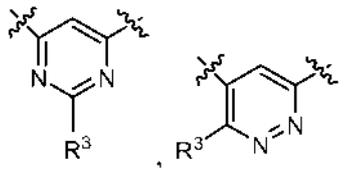


10

En otro aspecto en donde:

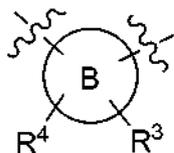


15 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

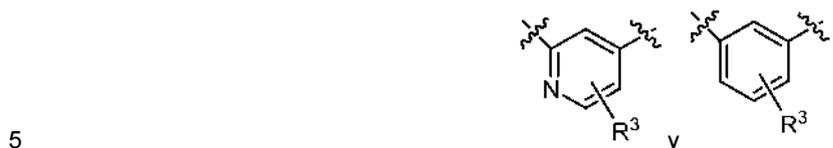


20

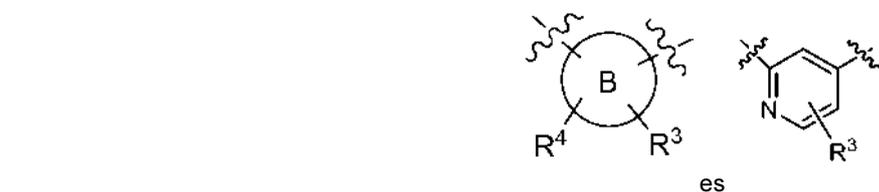
En otro aspecto en donde:



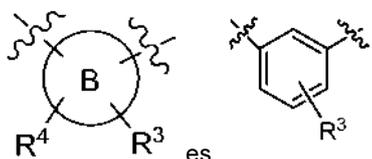
se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



En otro aspecto en donde:



En otro aspecto en donde:



15 En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), (II), (IIa) o (IIb), un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en donde:

20 R^2 es independientemente un heterociclo de 5 miembros sustituido con 0-1 R^{2a} , en donde dicho heterociclo se selecciona entre: pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo; y

R^{2a} se selecciona, independientemente en cada aparición, seleccionado entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, NH_2 , CH_2OH , CO_2H , alquilo C_{1-4} , $-CONH_2$, $-CONH(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-CON(\text{alquilo } C_{1-4})_2$.

25 En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), (II), (IIa) o (IIb), un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en donde:

R^2 se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: triazolilo y tetrazolilo.

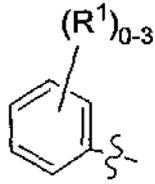
30 En otra realización, el anillo A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: fenilo, ciclohexilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo.

En otra realización, el anillo A es fenilo.

35 En otra realización, el anillo A es ciclohexilo.

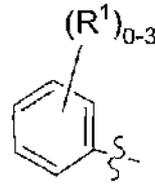
En otra realización, el anillo A es tetrahidroisoquinolina.

40 En otro aspecto, el anillo A es



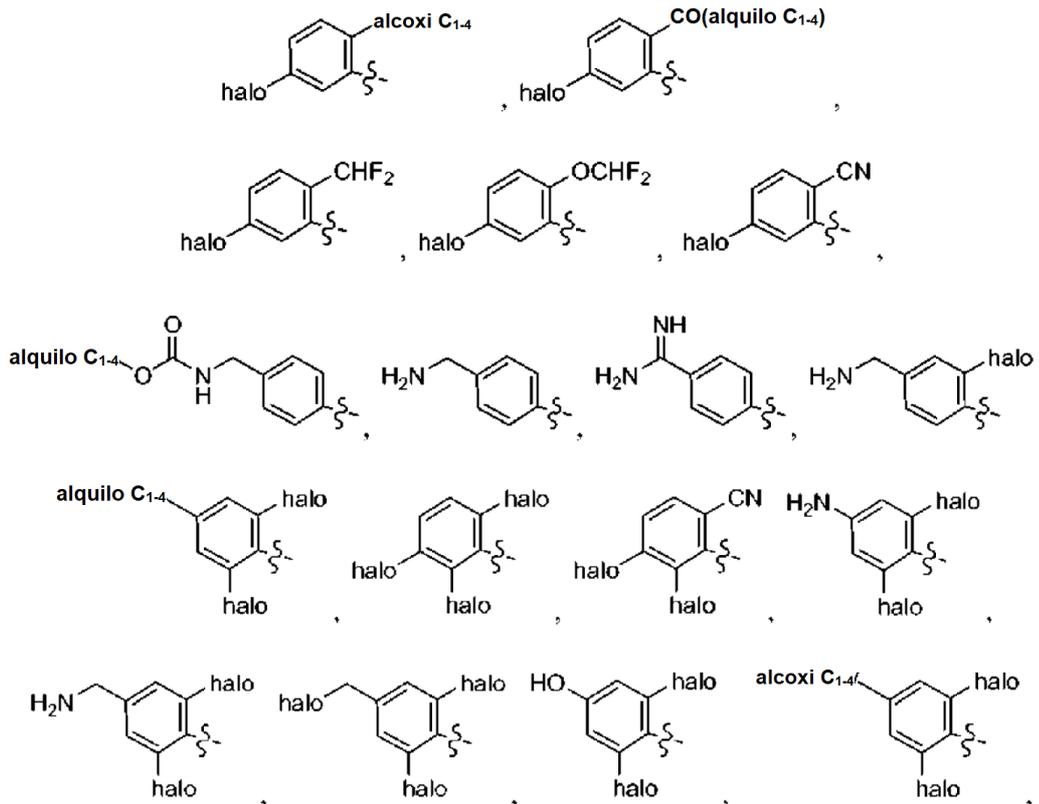
5 en donde R^1 se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} , CO(alquilo C_{1-4}), CN, CH_2F , CHF_2 , $OCHF_2$, NH_2 , N (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}) y $-C(=NH)NH_2$.

En otro aspecto, el anillo A es

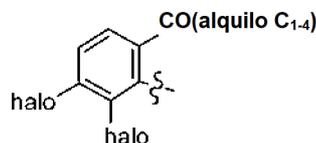


10

se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

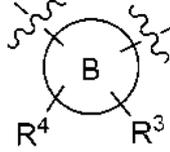


15 y

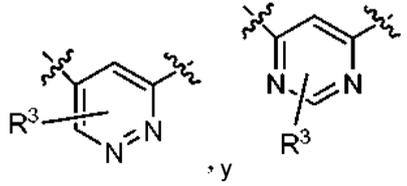
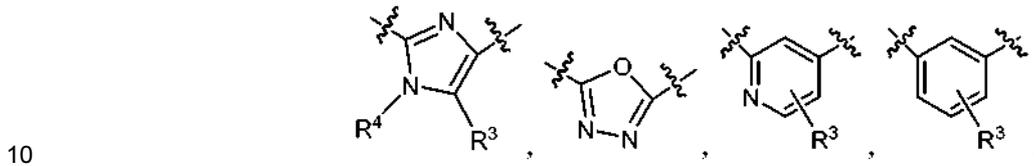


En otra realización, el anillo B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: imidazol, oxadiazol, piridina, piridazina y benceno.

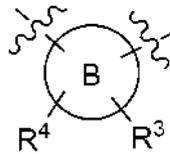
5 En otra realización,



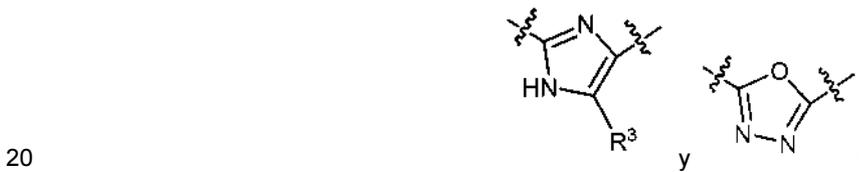
se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



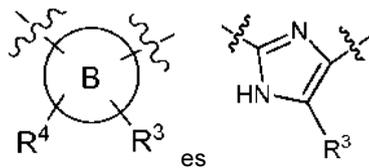
15 En otra realización,



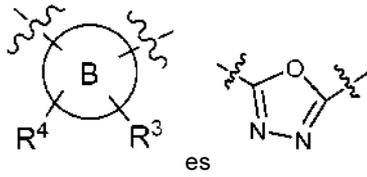
se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



En otra realización,

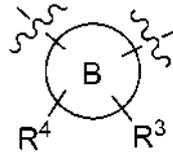


25 En otra realización,

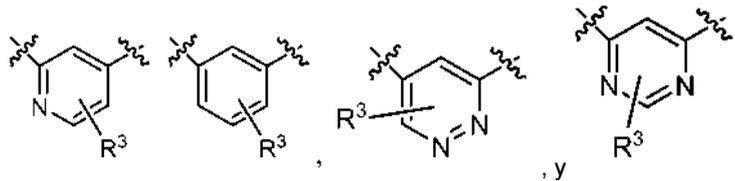


En otra realización,

5

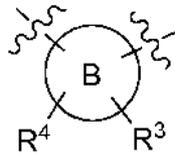


se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



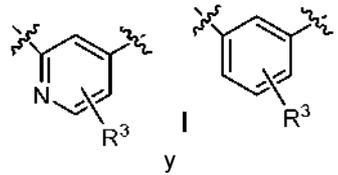
10

En otra realización,



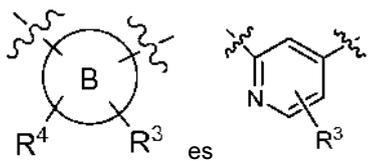
15

se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

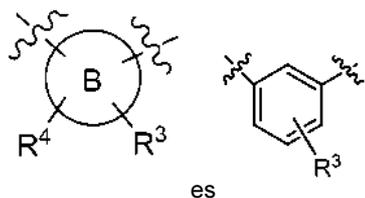


20

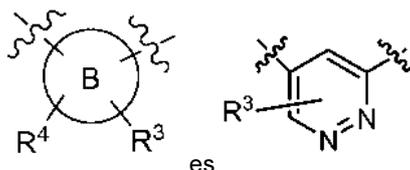
En otra realización,



En otra realización,

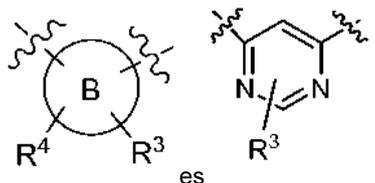


En otra realización,



5

En otra realización,



10

En otra realización, L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C=C- y -CH₂NH-.

15

En otra realización, L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, -CH₂CH₂-, -CH=CH- y -C(Me)=CH.

En otra realización, L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, -CH₂CH₂- y -CH=CH-.

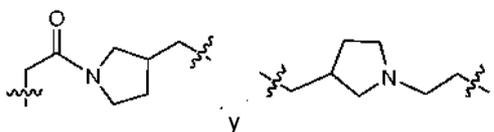
20

En otra realización, L₁ es un enlace.

En otra realización, L₁ es -CH=CH-.

25

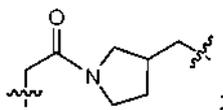
En otra realización, L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -(CH₂)₁₋₂-(fenileno)-(CH₂)₀₋₃-, -CH₂O(CH₂)₁₋₄-(fenileno)-(CH₂)₀₋₃-, -(CH₂)₁₋₂-(fenileno)-CONH(CH₂)₀₋₂-, -(CH₂)₁₋₂-fenileno-CON(alquil C₁₋₄)(CH₂)₀₋₂-, -(CH₂)₁₋₂-(piridinileno)-(CH₂)₀₋₃-, -CH₂-pirimidinileno-(CH₂)₀₋₃-,



30

en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-2 R^{7a}.

En otra realización, L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -(CH₂)₁₋₂-(fenileno)-(CH₂)₀₋₃-, -(CH₂)₁₋₂-(piridinileno)-(CH₂)₀₋₃-, -CH₂O(CH₂)₁₋₃-(fenileno)-(CH₂)₀₋₃-, -(CH₂)₁₋₂-(fenileno)-CONHCH₂-, y



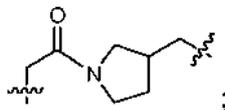
35

en donde dichos fenileno y piridinileno están opcionalmente sustituidos con 1-2 R⁷; opcionalmente uno o más de los átomos de carbono de dichos alquilenos y alquilenos pueden reemplazarse con O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CONH- o

CON(alquilo C₁₋₄).

En otra realización, L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -(fenileno)- $(\text{CH}_2)_{0-3}$ - , $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -(piridinileno)- $(\text{CH}_2)_{0-3}$ - , $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ -(fenileno)- $(\text{CH}_2)_{0-3}$ - , $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -(fenileno)-CONHCH₂-, y

5

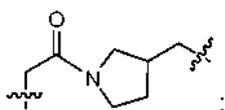


en donde dichos fenileno y piridinileno están opcionalmente sustituidos con 1-2 R⁷; opcionalmente uno o dos de los átomos de carbono de dichos alquilenos y alquilenos pueden reemplazarse con O, NH, N(alquilo C₁₋₄), CONH o CON(alquilo C₁₋₄).

10

En otra realización, L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -(fenileno)- $(\text{CH}_2)_{0-3}$ - , $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -(piridinileno)- $(\text{CH}_2)_{0-3}$ - , $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ -(fenileno)- $(\text{CH}_2)_{0-3}$ - , $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -(fenileno)-CONHCH₂-, y

15



en donde dichos fenileno y piridinileno están opcionalmente sustituidos con 1-2 R⁷.

En otra realización, L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -(fenileno)- $(\text{CH}_2)_{0-3}$ - , $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ -(fenileno)- $(\text{CH}_2)_{0-3}$ - y $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -(fenileno)-CONHCH₂-; en donde dicho fenileno está opcionalmente sustituido con 1-2 R⁷.

20

En otra realización, L es $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ -(piridinileno)- $(\text{CH}_2)_{0-3}$ -; en donde dicho piridinileno está opcionalmente sustituido con 1-2 R⁷.

25

En otra realización, Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -CH₂-, O, NH, N(alquilo C₁₋₄), -NHCO-, -CONH-, -CONHCH₂-, -CON(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-.

En otra realización, Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -CH₂-, O, NH, NMe, -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CONMeCH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-.

30

En otra realización, Y es -CONH-.

En otra realización, R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, OH, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO(alquilo C₁₋₄), -OCH₂CO₂H, -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂ y -C(=NH)NH₂.

35

En otra realización, R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, OH, CHF₂, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO(alquilo C₁₋₄), -OCH₂CO₂H, -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂ y -C(=NH)NH₂.

40

En otra realización, R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre: halógeno, CN, OH, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄)₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(=NH)NH₂, -C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -SO₂NH₂.

45

En otra realización, R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre: halógeno, CN, OH, OCF₃, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), NH₂, -C(=NH)NH₂, -C(O)NH₂, -CH₂NH₂ y -SO₂NH₂.

50

En otra realización, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CHF₂, y CO(alquilo C₁₋₄).

En otra realización, R² es un heterociclo de 5 miembros sustituido con 0-1 R^{2a}, en donde dicho heterociclo se selecciona independientemente entre: pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

55

En otra realización, R² se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: triazolilo y tetrazolilo.

En otra realización, R² es tetrazolilo.

En otra realización, R³ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄ y halógeno.

60

En otra realización, R³ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: H y halógeno.

En otra realización, R³ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: H y Cl.

5 En otra realización, R³ es H.

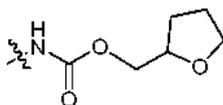
En otra realización, R³ es Cl.

En otra realización, R⁴ es H.

10 En otra realización, R⁵ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄.

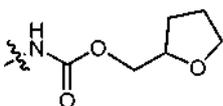
15 En otra realización, R⁵ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: H y metilo.

20 En otra realización, R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CH(alquil C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂CONH₂, y

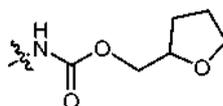


25 En otra realización, R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄) y -CONH₂.

30 En otra realización, R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CO₂H, -NHCO₂CH₂CH(alquil C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), y



40 En otra realización, R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CO₂H, -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CH(alquil C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), y



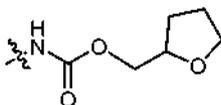
45 En otra realización, R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -CONH₂.

50 En otra realización, R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄).

55 En otra realización, R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, NH₂, NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄).

En otra realización, R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: F, NH₂, NHCO₂Me y -CH₂NHCO₂Me.

- 5 En otra realización, R^{6a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halógeno, NH₂, CO₂H, CONH₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CH(alquil C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), y



- 10 En otra realización, R^{6a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halógeno, NH(alquilo C₁₋₄) y NHCO₂(alquilo C₁₋₄).

- 15 En otra realización, R^{6a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halógeno y NHCO₂(alquilo C₁₋₄).

En otra realización, R^{6a} es R^{6a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, F y NHCO₂Me.

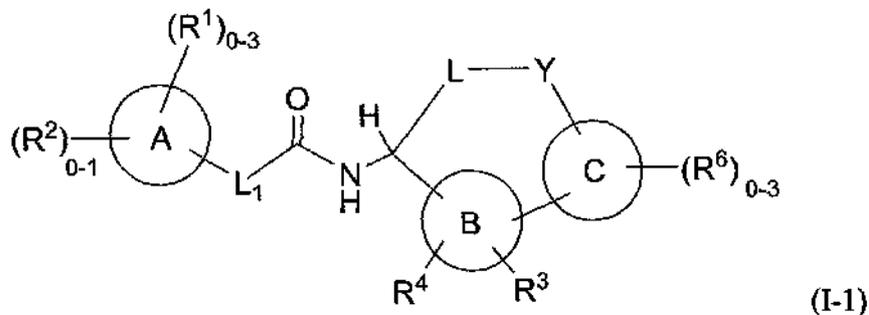
- 20 En otra realización, R⁷ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄ y N(alquilo C₁₋₄)₂.

En otra realización, R⁷ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: halógeno y alquilo C₁₋₄.

- 25 En otra realización, R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄ y N(alquilo C₁₋₄)₂.

En otra realización, R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno y alquilo C₁₋₄.

- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona, *entre otras cosas*, un compuesto de Fórmula (I-1):



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

- 35 en anillo A es un carbociclo C₃₋₁₀ o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p;
- el anillo B es un anillo de benceno o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p;
- 40 el anillo C es un anillo de benceno o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p;
- L₁ se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, -CHR⁵CHR⁵⁻, -CR⁵=CR⁵⁻, -C≡C-, -OCH₂-, -CHR⁵NH-, -CH₂O-, -SCH₂-, -SO₂CH₂-, -CH₂NH- y -CR⁵R⁵⁻;
- L se selecciona entre el grupo que consiste en: -alquilen C₁₋₆-(carbociclo C₃₋₈)-alquilen C₀₋₄- y -alquilen C₁₋₆-(heterociclo de 5 a 6 miembros)-alquilen C₀₋₄-; en donde dicho heterociclo comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p; en donde dicho carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 1-2 R⁷; opcionalmente uno o más de los átomos de carbono de dichos alquilenos y alquilenilos pueden reemplazarse con O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CO, CONH, NHCO, OCONH, SO₂NH o CON(alquilo C₁₋₄);
- 45 Y se selecciona entre el grupo que consiste en: O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), C(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CON(alquil C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -OCON(alquil C₁₋₄)-, -NHCONH-, -SO₂NH-, -NHCO₂- y -NHSO₂-;
- 50 R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, OH, CHF₂, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂,

-CONH(alquilo C₁₋₄), -OCH₂CO₂H, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂ y -C(=NH)NH₂;

R² es un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2a};

5 R^{2a} se selecciona, independientemente en cada aparición, seleccionado entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₄, -CH₂OH, alcoxi C₁₋₄, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), COalquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄) y -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halógeno, OH, NH₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ y -CH₂CO₂H;

10 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄;

R⁵ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: H, halógeno, OH y alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂ y -CH₂CONH₂;

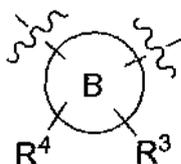
15 R⁷ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, NH₂, -CH₂NH₂, CHF₂, CF₃, -NH(alquilo C₁₋₄), -N((alquilo C₁₋₄)₂), alcoxi C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; y p se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I-1), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

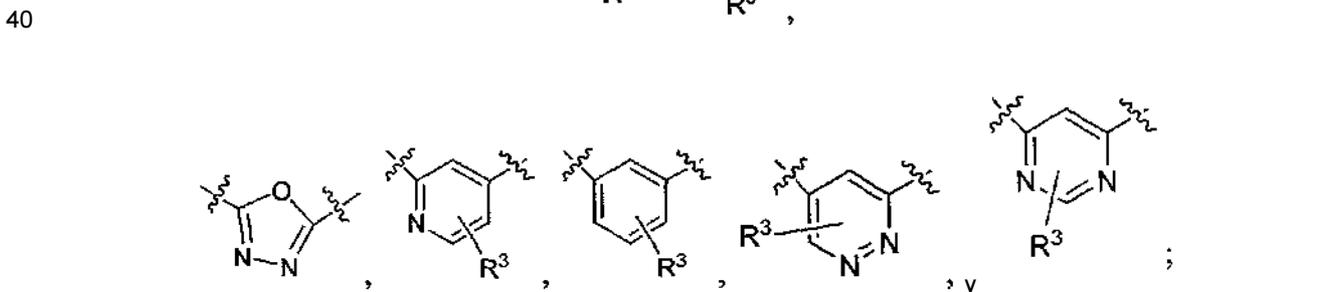
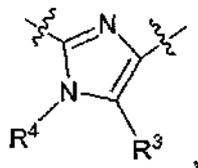
25 el anillo A es un carbociclo de 6 miembros o 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina;
 el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en: imidazol, oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina y benceno; y
 el anillo C se selecciona entre el grupo que consiste en: benceno y piridina.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Ia), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

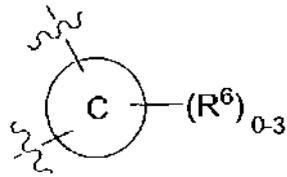
35 el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en: benceno, ciclohexano y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina;



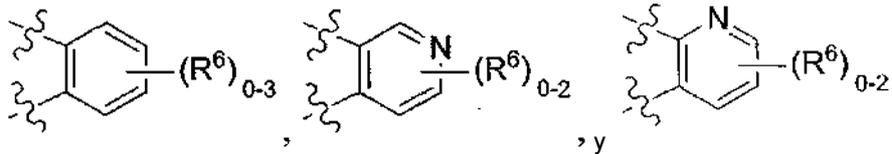
se selecciona entre el grupo que consiste en:



45 y

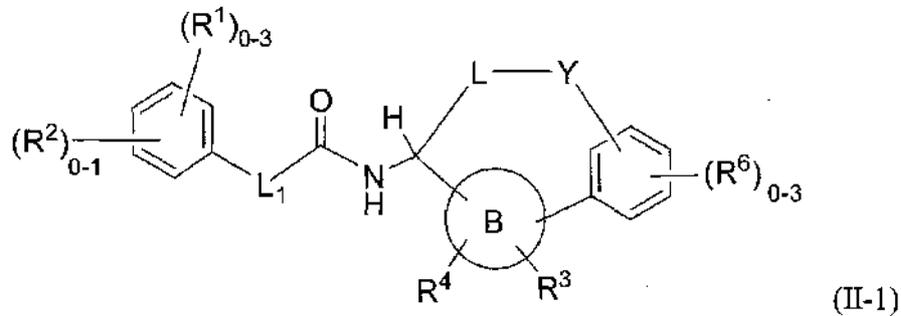


se selecciona entre el grupo que consiste en:



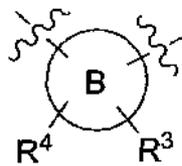
5

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II-1):



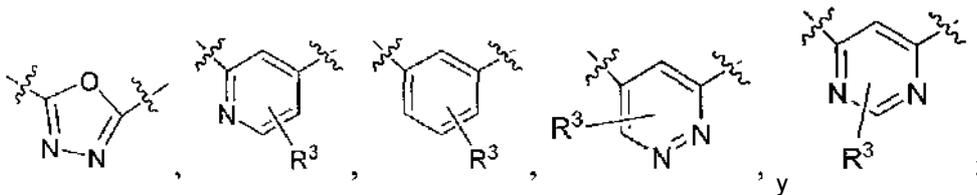
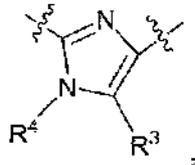
10

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



15

se selecciona entre el grupo que consiste en:

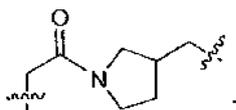


20

L₁ se selecciona entre el grupo que consiste en: un enlace, -CHR⁵CHR⁵-, -CR⁵=CHR⁵-, -C≡C-, -OCH₂-, -CHR⁵NH-, -CH₂O-, -SCH₂-, -SO₂CH₂-, -CH₂NH- y -CR⁵R⁵-;

L se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)₁₋₂-(fenileno)-(CH₂)₀₋₃-, -(CH₂)₁₋₂-(piridinileno)-(CH₂)₀₋₃-, -CH₂O(CH₂)₁₋₃-(fenileno)-(CH₂)₀₋₃-, -(CH₂)₁₋₂-(fenileno)-CONHCH₂-, y

25



en donde dichos fenileno y piridinileno están opcionalmente sustituidos con 1-2 R⁷; opcionalmente uno o dos de los átomos de carbono de dichos alquilenos y alquilenos pueden reemplazarse con O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CONH- o CON(alquilo C₁₋₄);

Y se selecciona entre el grupo que consiste en: CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), C(alquilo C₁₋₄)₂, O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CON(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -OCON(alquilo C₁₋₄)-, -NHCONH- y -SO₂NH-;

R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, OH, CHF₂, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO(alquilo C₁₋₄), -OCH₂CO₂H, -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, y -C(=NH)NH₂;

R² es un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2a};

R^{2a} se selecciona, independientemente en cada aparición, seleccionado entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₄, -CH₂OH, alcoxi C₁₋₄, OH, CF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), COalquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄) y -CON(alquilo C₁₋₄)₂;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halógeno, OH, NH₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ y -CH₂CO₂H;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄;

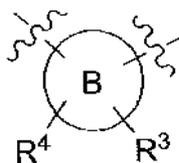
R⁵ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: H, halógeno, OH y alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -C(O)NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄) y -CH₂CONH₂;

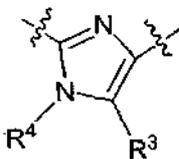
R⁷ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, CF₃, alcoxi C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; y

p se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en 0, 1 y 2.

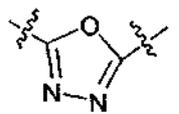
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), (II), (IIa), (IIc) o (Ile), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:



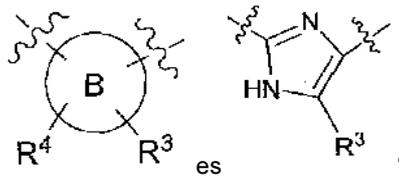
se selecciona entre el grupo que consiste en:



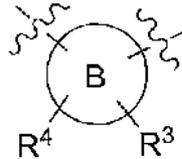
y



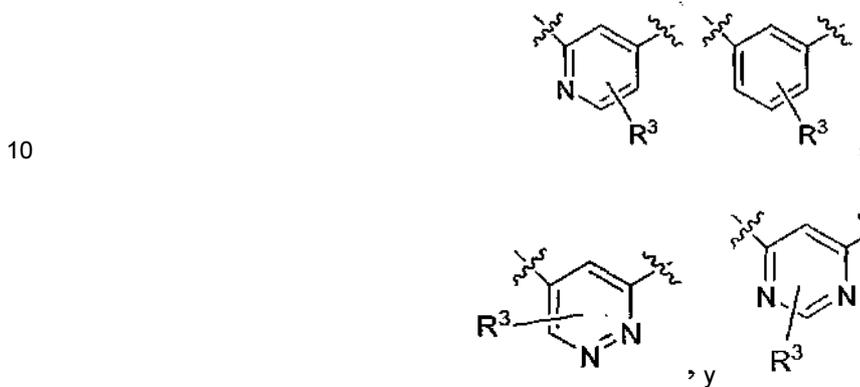
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I-1), (II-1), (IIa), (IIc) o (Ile), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:



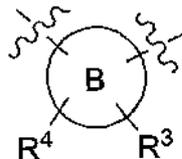
5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I-1), (II-1), (IIa), (IIc) o (IIe), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:



se selecciona entre el grupo que consiste en:



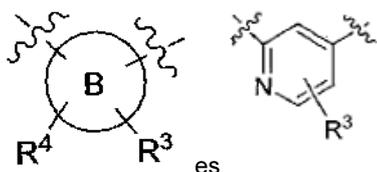
15 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I-1), (II-1), (IIa), (IIc) o (IIe), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:



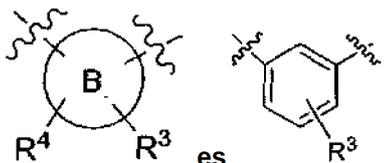
se selecciona entre el grupo que consiste en:



25 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I-1), (II-1), (IIa), (IIc) o (IIe), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:



En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I-1), (II-1), (IIa), (IIc) o (Ile), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:



5

En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I-1), (II-1), (IIa) o (IIb), un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

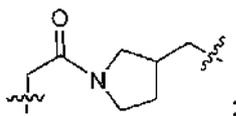
- 10 R² es un heterociclo de 5 miembros sustituido con 0-1 R^{2a}, en donde dicho heterociclo se selecciona entre: pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo; y R^{2a} se selecciona, independientemente en cada aparición, seleccionado entre el grupo que consiste en: OH, NH₂, CH₂OH, CO₂H, alquilo C₁₋₄, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄) y -CON(alquilo C₁₋₄)₂

- 15 En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I-1), (II-1), (IIa) o (IIb), un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

R² se selecciona entre el grupo que consiste en: triazolilo y tetrazolilo.

- 20 En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I-1), (II-1), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf), un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

- 25 L₁ se selecciona entre el grupo que consiste en: un enlace, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C- y -CH₂NH-; L se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)₁₋₂-(fenileno)-(CH₂)₀₋₃-, -(CH₂)₁₋₂-(piridinileno)-(CH₂)₀₋₃-, -CH₂O(CH₂)₁₋₃-(fenileno)-(CH₂)₀₋₃-, -(CH₂)₁₋₂-(fenileno)-CONHCH₂-, y



- 30 en donde dichos fenileno y piridinileno están opcionalmente sustituidos con 1-2 R⁷; opcionalmente uno o dos de los átomos de carbono de dichos alquilenos y alquilenos pueden reemplazarse con O, NH, N(alquilo C₁₋₄), CONH o CON(alquilo C₁₋₄);

Y se selecciona entre el grupo que consiste en: CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), C(alquilo C₁₋₄)₂, O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CON(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-;

- 35 R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre: halógeno, CN, OH, OCF₃, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), NH₂, -C(=NH)NH₂, -C(O)NH₂, -CH₂NH₂, y -SO₂NH₂;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halógeno, OH, NH₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ y -CH₂CO₂H; y

- 40 R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄) y -CONH₂.

- 45 En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I-1), (II-1), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

L₁ se selecciona entre el grupo que consiste en: un enlace, -CH₂CH₂- y -CH=CH-;

R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, CHF₂, CF₃, CO(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, y -C(=NH)NH₂;

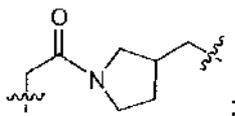
- 50 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halógeno, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄) y alquilo C₁₋₄; y

R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -CONH₂.

5 En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I-1), (II-1), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

L₁ se selecciona entre el grupo que consiste en: un enlace, -CH₂CH₂- y -CH=CH-;

10 L se selecciona entre el grupo que consiste en: -CH₂-1,3-fenilen-, -CH₂-1,4-fenilen-, -CH₂-1,3-(4-halo-fenileno)-, -CH₂-1,4-(3-halo-fenileno)-, -CH₂-1,4-fenilen-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-(4-halo-fenileno)-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂-1,4-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂O(CH₂)₃-1,3-fenilen-, -CH₂-1,3-fenilen-CONHCH₂-, -CH₂-2,6-piridinilen-(CH₂)₂-, -CH₂-2,6-(3-halo-piridinileno)-(CH₂)₂-, y



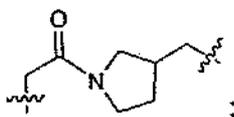
15 Y se selecciona entre el grupo que consiste en: -CH₂-, O, NH, N(alquilo C₁₋₄), -NHCO-, -CONH-, -CONHCH₂-, -CON(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄ y halógeno; y

20 R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄).

En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I-1), (II-1), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

25 L se selecciona entre el grupo que consiste en: -CH₂-1,3-fenilen-, -CH₂-1,4-fenilen-, -CH₂-1,3-(4-halo-fenileno)-, -CH₂-1,4-fenilen-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-(4-halo-fenileno)-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂-1,4-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂O(CH₂)₃-1,3-fenilen-, -CH₂-1,3-fenilen-CONHCH₂-, -CH₂-2,6-piridinilen-(CH₂)₂-, -CH₂-2,6-(3-halo-piridinileno)-(CH₂)₂-, y



30 Y se selecciona entre el grupo que consiste en: CH₂, O, NH, N(alquilo C₁₋₄), -NHCO-, -CONH-, -CONHCH₂-, -CON(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-;

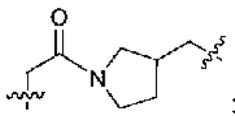
35 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CHF₂, CN y CO(alquilo C₁₋₄);

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄ y halógeno; y

R⁶ es, independientemente en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en: halógeno, NH₂, NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄).

40 En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I-1), (II-1), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) o (IIf), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

45 L se selecciona entre el grupo que consiste en: -CH₂-1,3-fenilen-, -CH₂-1,4-fenilen-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-(4-F-fenileno)-, -CH₂-1,4-fenilen-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-(4-F-fenileno)-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂-1,4-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂O(CH₂)₃-1,3-fenilen-, -CH₂-1,3-fenilen-CONHCH₂-, -CH₂-2,6-piridinilen-(CH₂)₂-, -CH₂-2,6-(3-F-piridinileno)-(CH₂)₂-, y



50 Y se selecciona entre el grupo que consiste en: CH₂, O, NH, NMe, -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CONMeCH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, Cl, Me, COMe y CHF₂;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Me y Cl; y

R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: F, NH₂, NHCO₂Me y -CH₂NHCO₂Me.

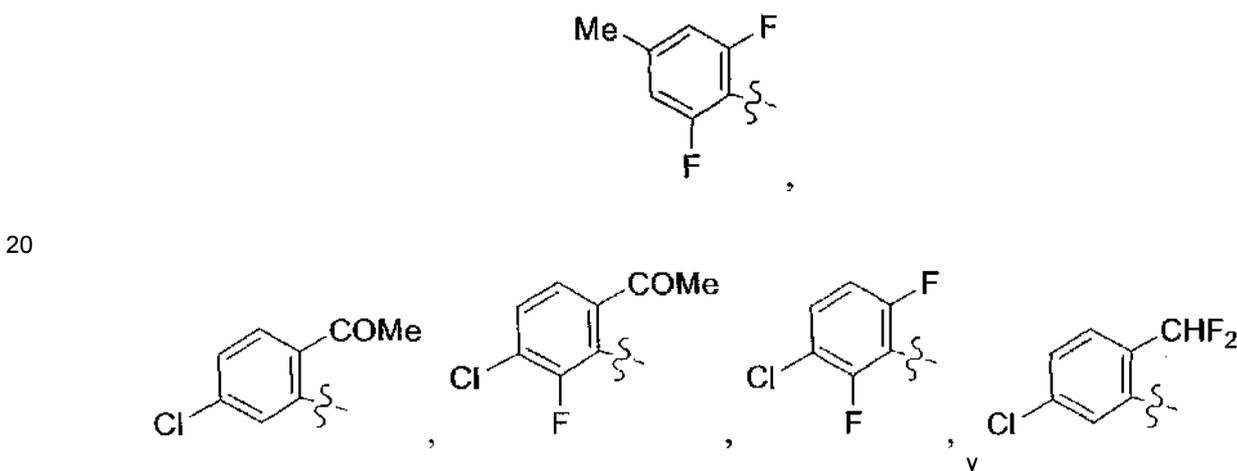
En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I-1), (II-1), (IIa), (IIb), (IIc), (II d), (IIe) o (II f), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance uno cualquiera de los anteriores aspectos, en donde:

- 5 L se selecciona entre el grupo que consiste en: -CH₂-1,3-fenilen-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-(4-F-fenileno)-, -CH₂-1,3-(4-F-fenileno)-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂-1,4-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂-2,6-piridinilen-(CH₂)₂- y -CH₂-2,6-(3-F-piridinileno)-(CH₂)₂-;
 Y se selecciona entre el grupo que consiste en: CH₂, O, NH, -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CONMeCH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-; y
 10 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: H y Cl.

En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (IIe) o (II f), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

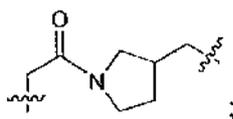


se selecciona entre el grupo que consiste en:



En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I-1), (II-1), (IIa), (IIb), (IIc), (II d), (IIe) o (II f), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

- 25 L se selecciona entre el grupo que consiste en: -CH₂-1,3-fenilen-, -CH₂-1,4-fenilen-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-(4-F-fenileno)-, -CH₂-1,4-fenilen-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-(4-F-fenileno)-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂-1,4-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂O(CH₂)₃-1,3-fenilen-, -CH₂-1,3-fenilen-CONHCH₂-, -CH₂-2,6-piridinilen-(CH₂)₂-, -CH₂-2,6-(3-F-piridinileno)-(CH₂)₂-, y
 30



Y se selecciona entre el grupo que consiste en: CH₂, O, NH, NMe, -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CONMeCH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-;

- 35 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, Cl, Me, COMe y CHF₂;
 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Me y Cl; y
 R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: F, NH₂, NHCO₂Me y -CH₂NHCO₂Me.

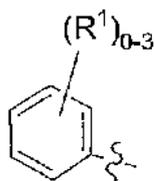
40 En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I-1), (II-1), (IIa), (IIb), (IIc), (II d), (IIe) o (II f), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

L se selecciona entre el grupo que consiste en: -CH₂-1,3-fenilen-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-(4-F-fenileno)-, -CH₂-1,3-(4-F-fenileno)-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂-1,4-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂-2,6-piridinilen-(CH₂)₂- y -CH₂-2,6-(3-F-piridinileno)-(CH₂)₂-;

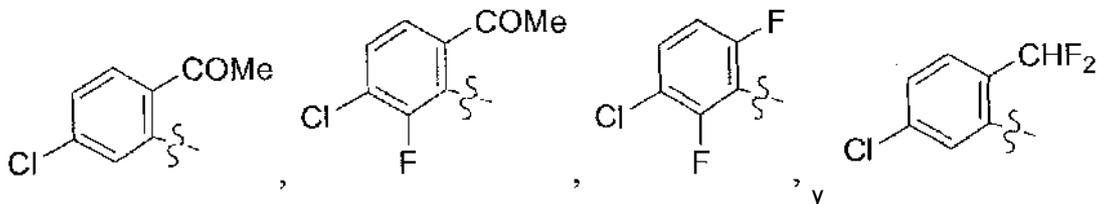
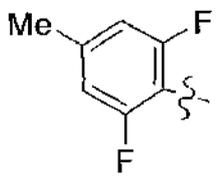
5 Y se selecciona entre el grupo que consiste en: CH₂, O, NH, -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CONMeCH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-; y

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: H y Cl.

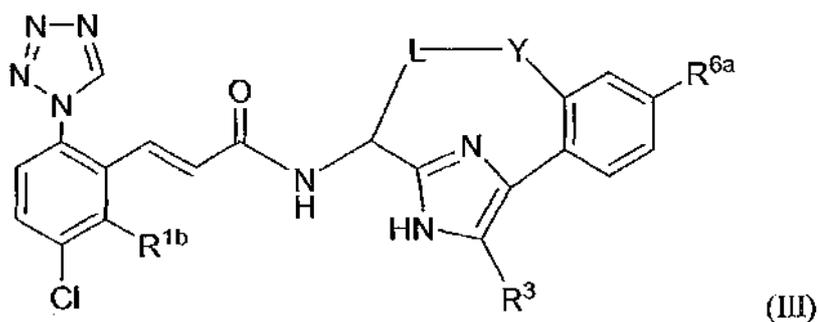
En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (Ile) o (Ilf), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:



se selecciona entre el grupo que consiste en:

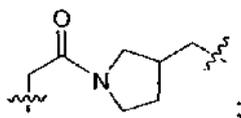


En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (III):



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

25 L se selecciona entre el grupo que consiste en: -CH₂-1,3-fenilen-, -CH₂-1,4-fenilen-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-(4-F-fenileno)-, -CH₂-1,4-fenilen-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-(4-F-fenileno)-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂-1,4-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂O(CH₂)₃-1,3-fenilen-, -CH₂-1,3-fenilen-CONHCH₂-, -CH₂-2,6-piridinilen-(CH₂)₂-, -CH₂-2,6-(3-F-piridinileno)-(CH₂)₂-, y



Y se selecciona entre el grupo que consiste en: CH₂, O, NH, NMe, -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CONMeCH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-;

R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;

5 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Me y Cl; y

R^{6a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, NH₂, y NHCO₂Me.

En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (III), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

10

L se selecciona entre el grupo que consiste en: -CH₂-1,3-fenilen-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-(4-F-fenileno)-, -CH₂-1,3-(4-F-fenileno)-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂-1,4-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂-2,6-piridinilen-(CH₂)₂- y -CH₂-2,6-(3-F-piridinileno)-(CH₂)₂-;

15

Y se selecciona entre el grupo que consiste en: CH₂, O, NH, -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CONMeCH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-;

R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: H y Cl; y

R^{6a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, NH₂, y NHCO₂Me.

20

En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (III), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

25

L se selecciona entre el grupo que consiste en: -CH₂-1,3-fenilen-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-(4-F-fenileno)-(CH₂)₂-, -CH₂-1,3-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂-1,4-fenilen-(CH₂)₃-, -CH₂-2,6-piridinilen-(CH₂)₂- y -CH₂-2,6-(3-F-piridinileno)-(CH₂)₂-;

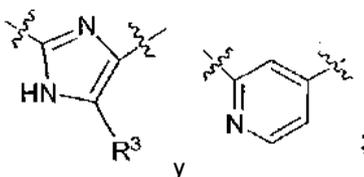
Y se selecciona entre el grupo que consiste en: CH₂, O, NH, -CONH-, -NHCO-, -OCONH-, -NHCONH-, -CONHCH₂- y -SO₂NH-; y

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: H y Cl.

30

En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (V): o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en:



L es -CH₂-2,6-(3-F-piridinileno)-(CH₂)₂-;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en: CH₂ y -CONH-;

40 R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: H y Cl; y

R^{6a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y -NHCO₂Me.

En otra realización, os compuestos de la presente invención tienen valores del Factor X_{1a} Ki ≤ 10 μM.

45

En otra realización, os compuestos de la presente invención tienen valores del Factor X_{1a} Ki ≤ 1 μM.

En otra realización, os compuestos de la presente invención tienen valores del Factor X_{1a} Ki ≤ 0,5 μM.

En otra realización, os compuestos de la presente invención tienen valores del Factor X_{1a} Ki ≤ 0,1 μM.

50 II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

La presente divulgación también 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.

55

La presente divulgación también 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.

60

La presente divulgación también 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 La presente divulgación también proporciona un proceso para fabricar un compuesto de la presente invención.

La presente divulgación también proporciona un intermedio para fabricar un compuesto de la presente invención.

10 La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende además, un agente o agentes terapéuticos adicionales. Preferentemente, el agente o agentes terapéuticos adicionales de la composición farmacéutica son un agente antiplaquetas o una combinación del mismo. Preferentemente, los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina o una combinación de los mismos.

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

20 La presente divulgación también 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.

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

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

30 La presente divulgación también proporciona un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un primer y un segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado de un segundo factor inhibidor de Xa, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico.

35 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, dabigatrán, 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(los) agente(s) antiplaquetario(s) es(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 causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis.

50 La presente divulgación también proporciona un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico que comprende: administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento y/o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos. Los ejemplos de trastornos inflamatorios incluyen, pero sin limitación, septicemia, síndrome del malestar respiratorio agudo y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

60 La presente divulgación también proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

65 La presente divulgación también proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

III. QUÍMICA

A través de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado abarcará todos los isómeros estereofónicos y ópticos y sus racematos cuando existan dichos isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la 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. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse mediante 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 alcance de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

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

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

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

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileo" pretende incluir tanto grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena ramificada o lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileo), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado con 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 "alquileo C₀", se pretende indicar un enlace directo.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden producirse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

"Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal o ramificada que tiene uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden producirse 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.

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 manera similar, "alquilitio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; *por ejemplo* metil-S- y etil-S-.

- 5 "Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" pretende incluir tanto grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena ramificada o lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido 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. Ejemplos de haloalquilo también incluye "fluoroalquilo" que se pretende incluir tanto grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena ramificada o lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

- 15 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. *Por ejemplo*, "haloalcoxi 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 pentafluorotoxi. De manera similar, "haloalquilitio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; *por ejemplo* trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

- 20 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. "Cicloalquilo C₃ a C₇" o "cicloalquilo C₃₋₇" pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

- 25 Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros 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, ciclopentilo, 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 con puentes también se incluyen en la definición de carbociclo (*por ejemplo*, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende incluir "arilo". Un anillo unido por puentes se produce cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está unido por puentes, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

- 50 Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, que incluyen, *por ejemplo*, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, *por ejemplo*, en Hawley's Condensed Chemical Dictionary (13^a 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 no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, C₁, 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.

- 60 El término "bencilo," como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en el que dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, C₁, 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.

- 65 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" indique un anillo heretocíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico o bicíclico o de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros policíclico que está saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N,

O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (*es decir*, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (*es decir*, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, 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 en el heterociclo puede opcionalmente cuaternizarse. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinóilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxiifenilo, 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, fenotiazínilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-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.

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, isatinóilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

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

Como se usa en el presente documento, la expresión frase "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos heterocíclico de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo 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 condensado, 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 que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no son 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, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende indicar

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

10 También se incluyen los anillos unidos por puentes en la definición de heterociclo. Un anillo unido por puentes se produce cuando uno o más átomos (*es decir*, C, O, N o S) conectan dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillo unidos por puentes incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está unido por puentes, los sustituyentes indicados 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.

20 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.

25 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 el enlace doble formen parte (*es decir*, estén dentro) del anillo. Los dobles enlaces en anillos, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes en el anillo (*por ejemplo*, C=C, C=N o N=N).

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

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

45 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 relaciona un sustituyente sin indicar el átomo en el que tal sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, después 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.

50 La expresión "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 juicio médico, adecuados para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, proporcionado con una relación beneficio/riesgo razonable.

60 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto precursor se modifica haciendo sales ácidas o básicas de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas 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, etano disulfónico, oxálico e isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado 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 encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto 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 profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármacos, véase:

- a) Design of Prodrugs, Bundgaard, H., ed., Elsevier (1985), y Methods in Enzymology, 112:309-396, Widder, K. et al., eds., 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 hidrolizables en condiciones fisiológicas que sirven como profármacos al ser hidrolizados en el cuerpo para producir compuestos de fórmula I *en sí mismos*. Tales profármacos se administran preferiblemente por vía oral ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquibencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcocarboniloxi 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 penicilina y cefalosporina. 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, Medicinal Chemistry: Principles and Practice, King, F.D., ed. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (1994); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Suiza (2003); The Practice of Medicinal Chemistry, Wermuth, C.G., ed., Academic Press, San Diego, CA (1999).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea. Tales compuestos tienen una diversidad de 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*.

Por "compuesto estable" y "estructura estable" se entiende 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 disolventes, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en 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 generalmente son conocidos en la técnica.

Las abreviaturas usadas en el presente documento, se definen del siguiente modo: "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, "atm" para atmósfera, "kpa (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat" o "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
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 de Burgess	1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato
CBz	carbobenciloxi
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CDCl ₃	cloroformo
mCPBA o m-	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
CPBA Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o	diisopropiletilamina
base de Hunig DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetilsulfóxido
cDNA	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</i> , <i>S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)

Et ₃ N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibras de vidrio
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilidene)dicloro(fenilmetileno) (triiciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-etansulfónico
Hex	hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KOAc	acetato potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
OTf	triflato o trifluorometansulfonato
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
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
T3P	anhídrido de ácido propanofosfónico
TRIS	tris (hidroximetil) aminometano

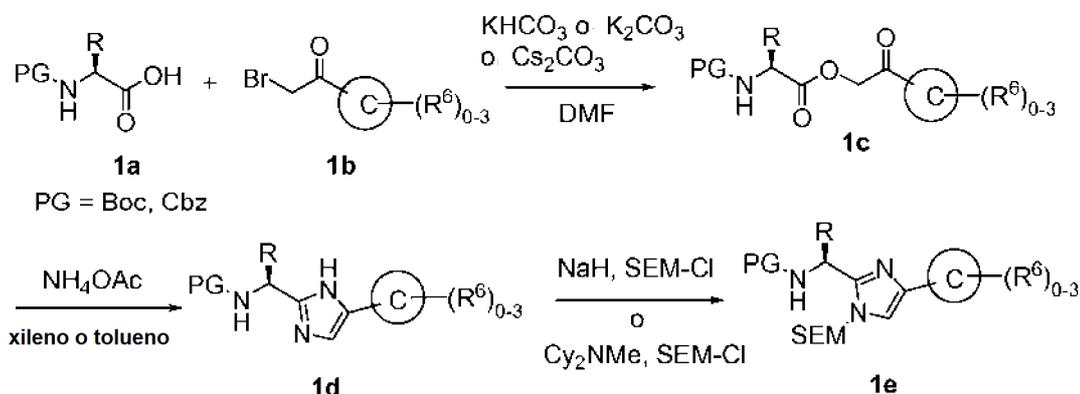
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética, o

mediante variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolvente 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 a veces requerirá un juicio para modificar el orden de los pasos sintéticos o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

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

Los derivados de imidazol útiles para la síntesis de los compuestos de esta invención se pueden sintetizar de acuerdo con el método general indicado en el Esquema 1 (Contour-Galcerá et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 11(5):741-745 (2001)). La alquilación del carboxilato de potasio o de cesio de un alfa-aminoácido 1a apropiadamente protegido o derivatizado con una alfa-bromocetona adecuadamente sustituida 1b (el anillo C es arilo o heteroarilo) proporciona el cetoéster 1c. El imidazol 1d se forma calentando el cetoéster 1c a reflujo en un disolvente adecuado, tal como tolueno o xilenos, en presencia de acetato amónico en exceso usando un purgador Dean-Stark para retirar agua. La formación del imidazol también puede llevarse a cabo combinando el cetoéster 1c y el acetato de amonio en un disolvente adecuado, tal como xileno o etanol o una combinación de disolventes tales como dimetilformamida y etanol (1:1) y usando calentamiento por microondas. El imidazol 1d puede protegerse entonces como un grupo protector adecuado. Por ejemplo, el imidazol 1d puede hacerse reaccionar con SEM-Cl, en presencia de una base, tal como hidruro sódico o dicitclohexilmetil amina, y en un disolvente tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano para dar 1e.

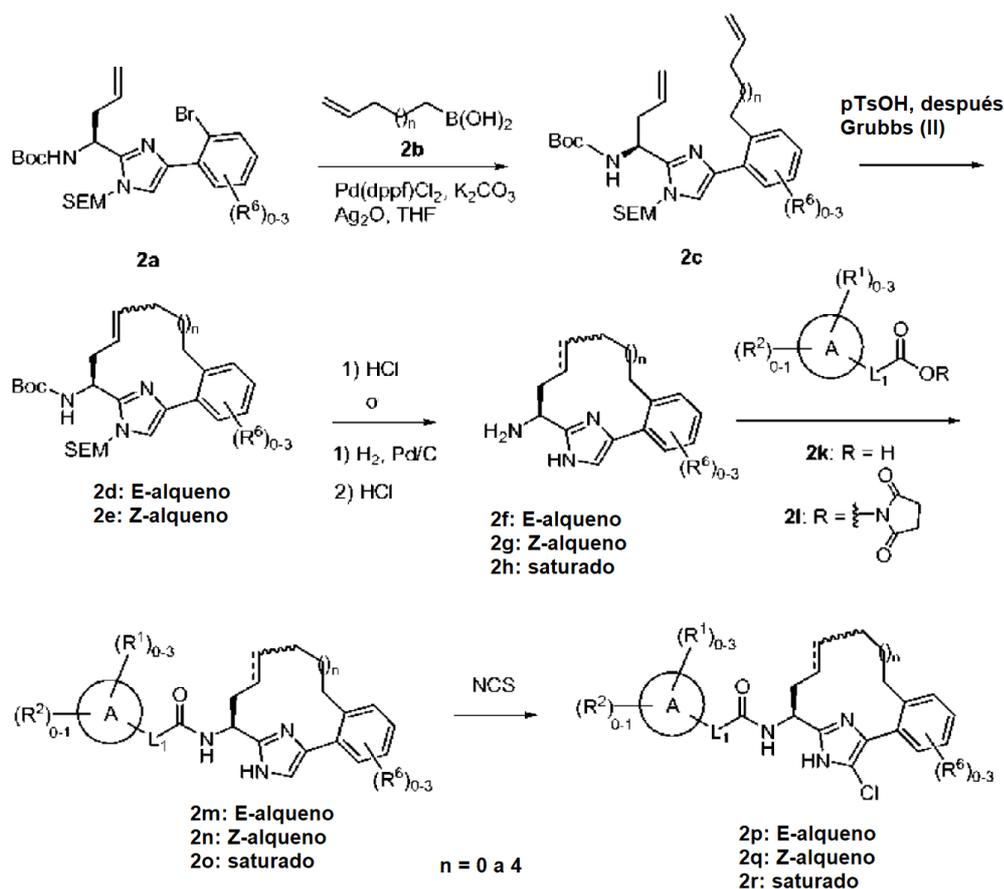
Esquema 1



Los macrociclos que contienen imidazol de esta invención en los que Y es -CH₂- pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 2a, preparado como se describe en el Esquema 1, y un ácido alquilborónico 2b adecuadamente sustituido en presencia de óxido de plata (I) y una base, tal como carbonato potásico, usando un precatalizador, tal como un complejo Pd-fdppf)Cl₂•CH₂Cl₂, en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperatura elevadas proporciona 2c (Falck, J.R., Tetrahedron Letters, 42:7213 (2001)). Usando un procedimiento modificado descrito por Lovely (Tetrahedron Letters, 44:1379 (2003)), 2c, después del pretratamiento con ácido p-toluenosulfónico para formar el ion imidazolío, puede ciclarse mediante metátesis de cierre de anillo usando un catalizador, tal como Grubbs (II), en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, dicloroetano o tolueno a temperatura elevada, para dar el macrociclo que contiene imidazol como una mezcla de isómeros de olefina (E-alqueno 2d y Z-alqueno 2e). Las olefinas pueden separarse, y después la desprotección de los grupos Boc y SEM con ácido clorhídrico acuoso 5 M en metanol o etanol a temperatura elevada proporciona las aminas 2f y 2g. Como alternativa, la desprotección puede realizarse en condiciones anhidras con ácido clorhídrico 4 M en dioxano a temperaturas elevadas. La mezcla de isómeros de olefina (E-alqueno 2d y Z-alqueno 2e) puede reducirse con hidrógeno sobre paladio sobre carbono u óxido de platino y la posterior desprotección como se describe anteriormente da la amina saturada 2h. El acoplamiento de amida entre aminas 2f-h, con un ácido carboxílico sustituido apropiadamente 2k, empleando reactivos de acoplamiento adecuados, tal como EDCI, HOBt y una base genera 2m-o (para reactivos de acoplamiento alternativos, véase: Han, S.-Y. et al., Tetrahedron, 60:2447 (2004)). Como alternativa, las aminas 2f-h pueden acoplarse con un éster carboxílico activado 2l en presencia de una base tal como la base de Hunig y en un disolvente tal como dimetilformamida para dar 2m-o. La incorporación adicional del grupo funcional en el anillo de imidazol se puede lograr mediante la cloración del C-5 del anillo de imidazol con N-clorosuccinimida, usando un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o

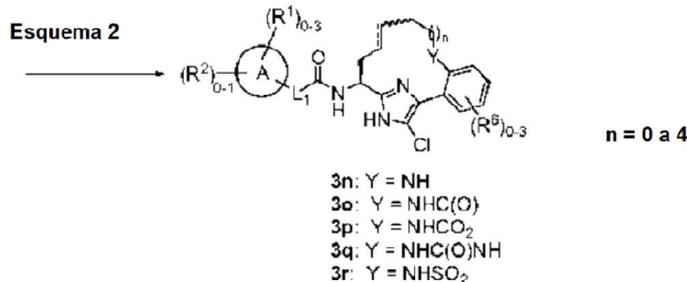
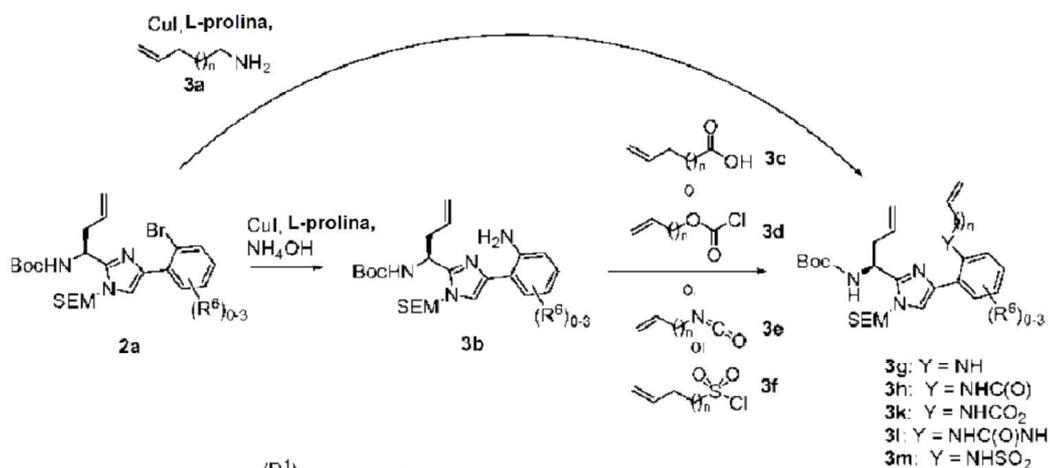
cloroformo para dar los compuestos 2p-r. La incorporación adicional del grupo funcional en el anillo de imidazol también se puede lograr mediante la fluoración del C-5 del anillo de imidazol con Accufluor, usando un disolvente adecuado tal como dimetilformamida en presencia de una base, tal como carbonato sódico.

5 Esquema 2



- 10 Los macrociclos que contienen imidazol de esta invención en donde Y es NH, NHC(O), NHC(O)NH y NHSO₂ pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3. Usando un procedimiento modificado descrito por Ma (Synthesis, 3:496 (2005)), el bromuro 2a puede acoplarse con una amina 3a apropiadamente sustituida empleando yoduro de cobre (I) y L-prolina en presencia de una base, tal como carbonato potásico, en un disolvente, tal como dimetilsulfóxido a temperatura elevada para dar la anilina 3g sustituida. Como alternativa, el bromuro 2a can puede
- 15 convertirse a la aniliana 3b sin sustituir en condiciones de reacción similares (Chang, S., Chem. Commun., 3052 (2008)). La anilina 3b puede acoplarse después con un ácido carboxílico 3c apropiadamente sustituido usando T3P en un disolvente, tal como acetato de etilo o dimetilformamida para dar la amida 3h. La anilina 3b también puede acoplarse en un cloroformiato 3d apropiadamente sustituido, isocianato 3e o cloruro de sulfonilo 3f para proporcionar el carbamato 3k, urea 3l y la sulfonamida 3m, respectivamente. Los compuestos de la fórmula 3g, 3h y 3km pueden
- 20 convertirse a los compuestos 3n-r de acuerdo con el Esquema 2. Para la preparación de compuestos de las fórmulas 3n, el método preferido para retirar tanto Boc como SEM, como se describe en el Esquema 2, emplea ácido clorhídrico 4 M anhidro en dioxano a temperaturas elevadas con cisteína u O-metilhidroxilamina como secuestrante de formaldehído.

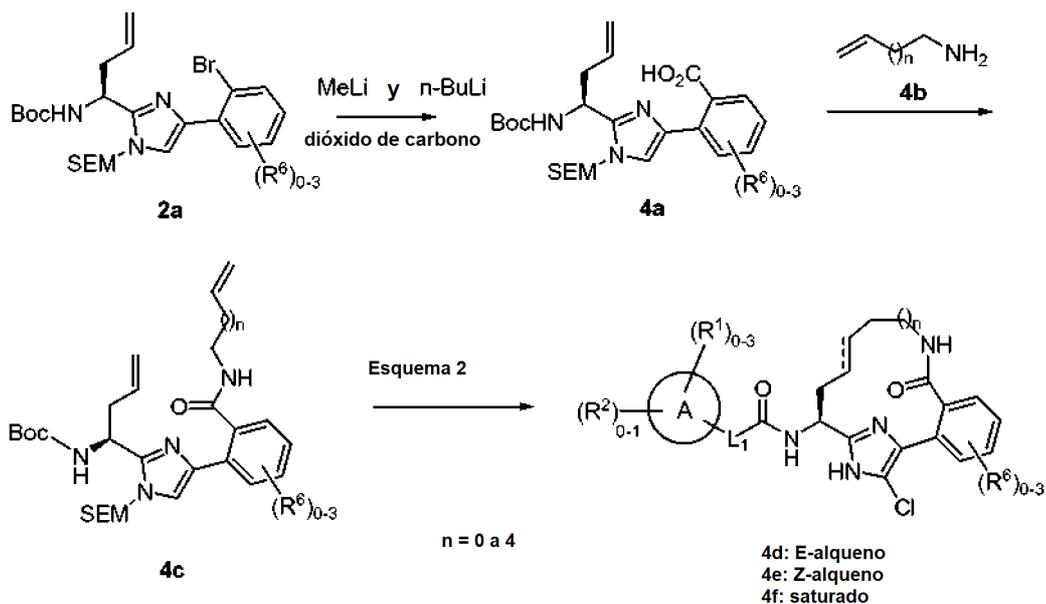
Esquema 3



- 5 Los macrociclos que contienen imidazol de esta invención en donde Y es C(O)NH pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 4. Sometiendo 2a a metal-litio seguido de intercambio de metal-halógeno con n-butil-litio y enfriando el anión intermedio con dióxido de carbono proporciona el ácido carboxílico 4a. El acoplamiento de amida con una amina 4b apropiadamente sustituida, como se describe previamente para la conversión de 3b a 3h, da la amida 4c. La amida 4c pueden convertirse a los compuestos 4d-f de acuerdo con el Esquema 2.

10

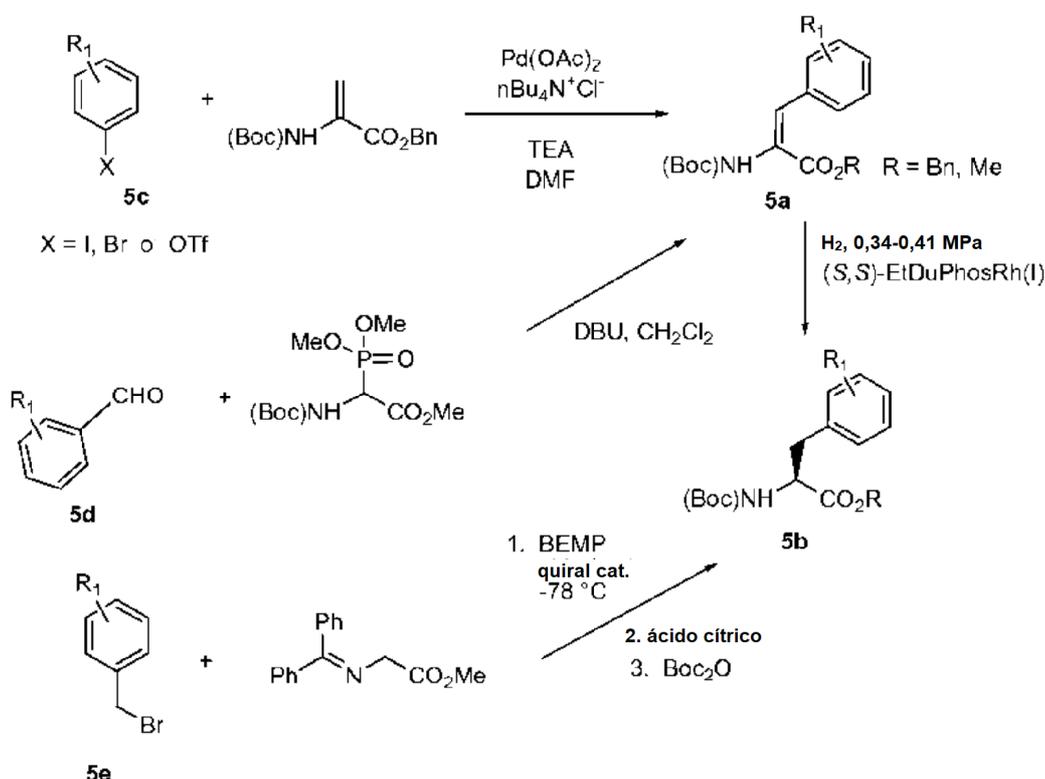
Esquema 4



- 15 Los aminoácidos quirales 1a útiles para la síntesis de compuestos de imidazol de esta invención están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante cualquiera de una serie de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 5, los derivados de didehidroaminoácidos de fórmula 5a pueden reducirse

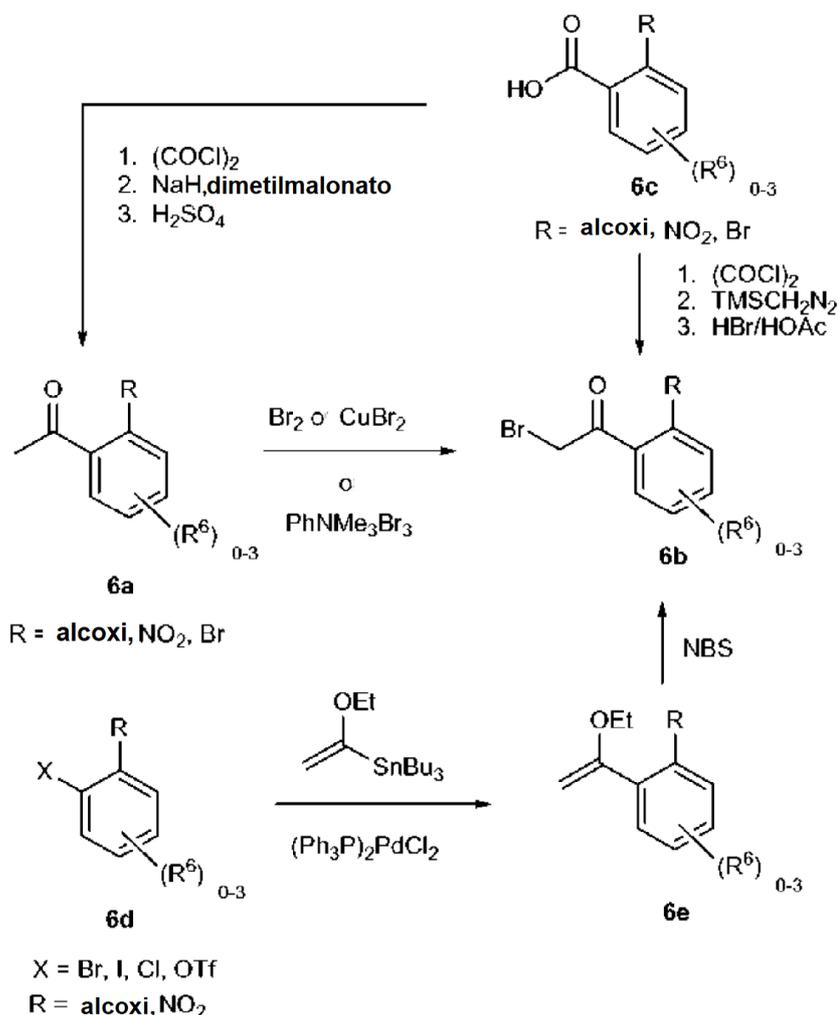
para proporcionar (S)-aminoácidos protegidos de fórmula 5b por hidrogenación en presencia de un catalizador quiral, tal como (S,S)-EtDuPhosRh (I) usando un procedimiento modificado de Burk (J. Am. Chem. Soc., 113:8518 (1991)). Los derivados de didehidroaminoácidos de fórmula 5a pueden prepararse a través de diversos métodos, tales como, por ejemplo, un acoplamiento Heck entre un yoduro, bromuro o triflato de arilo de fórmula 5c y Boc didehidroalanin bencil éster, usando un procedimiento modificado de Carlström et al. (Synthesis, 414 (1989)). Como alternativa, los dideshidroaminoácidos protegidos de fórmula 5a pueden prepararse por condensación de tipo Horner-Emmons de un aldehído adecuadamente sustituido de fórmula 5d con Boc-metil-2-(dimetilfosfono)glicinato, usando modificaciones de los procedimientos bibliográficos (Wang et al., Tetrahedron, 58:3101 (2002)). Los aminoácidos protegidos de fórmula 5b también pueden prepararse por alquilación de 2-(difenilmetilenoamino)acetato de metilo con un bromuro de bencilo 5e apropiadamente sustituido en presencia de un catalizador de cinchonidinio quiral en un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno, usando un procedimiento similar al descrito por O'Donnell et al. (Tetrahedron, 55:6347 (1999)), seguido de tratamiento ácido suave y reprotección de la funcionalidad amino con un grupo Boc de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia. La sustitución de bromuros o yoduros de heteroarilo por 5c, aldehídos de heteroarilo por 5d y heteroarilalquilo por 5e en el Esquema 5 conduciría a aminoácidos quirales adicionales útiles para la síntesis de compuestos de imidazol de esta invención.

Esquema 5



Ciertos análogos de 2-bromoacetofenona (1b, C = arilo) que no están disponibles comercialmente se pueden sintetizar a partir de materiales de partida disponibles en el mercado como se describe en el Esquema 6. Los derivados de acetofenona 6a pueden tratarse con un reactivo de bromación tal como bromo en un disolvente tal como cloroformo para dar 6b. Como alternativa, los derivados de acetofenona 6a se pueden tratar con bromuro de cobre (II) en un disolvente tal como acetato de etilo a temperatura elevada o tribromuro de feniltrimetilamonio en un disolvente tal como tetrahidrofurano a baja temperatura para proporcionar 6b. Los derivados de ácido benzoico 6c pueden tratarse secuencialmente con cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, que contiene unas pocas gotas de DMF, y después se trata con trimetilsilildiazometano en una combinación de solvente o solvente adecuada, tal como acetonitrilo y hexano. El intermedio diazocetona se aísla y se trata con ácido bromhídrico acuoso y diclorometano para proporcionar 6b. Como alternativa, los derivados de ácido benzoico 6c se pueden convertir a los derivados de acetofenona 6a en tres etapas como se describe en el Esquema 6. Como alternativa, el acoplamiento de Stille entre un haluro de arilo o triflato adecuadamente sustituido y tributil-(1-etoxivinil) estannano con un catalizador de paladio, tal como dicloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a temperatura elevada produce el enol éter 6e. El enol éter 6e resultante puede convertirse a 6b con N-bromosuccinimida.

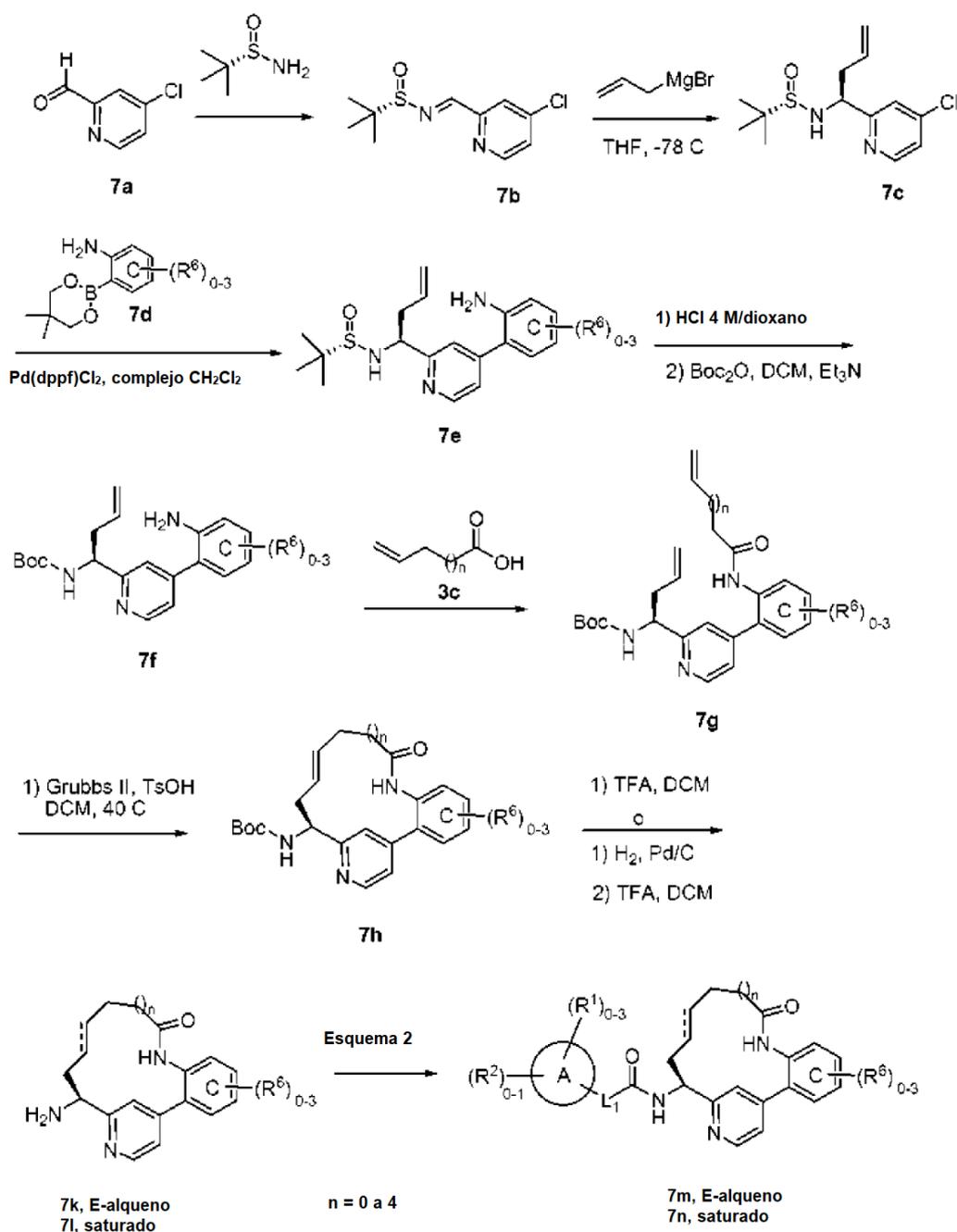
Esquema 6



- 5 La síntesis de ácidos carboxílicos apropiadamente sustituidos de fórmulas 2k, en donde A = arilo y en donde $\text{L}_1 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{NH}-$, útiles para la síntesis de compuestos amida de esta invención como se describe en el Esquema 2 se describen en la Solicitud Internacional PCT n.º WO 2009/114677 publicada el 17/09/2009. Además, el ácido 1-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-6-carboxílico útil para la síntesis de compuestos de amida de esta invención como se describe en el Esquema 2 se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0282805 publicada el 22/12/2005.

Los macrociclos que contienen piridina representativa (anillo B = piridina) de esta invención en donde Y es NHCO pueden prepararse como se muestra en el Esquema 7. La condensación del aldehído 7a, preparado de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Negi (Synthesis, 991 (1996)), con (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida en presencia de sulfato de cobre anhidro en un disolvente, tal como dicloroetano da la sulfinimina 7b (Ellman, J., J. Org. Chem., 64:1278 (1999).) Usando un procedimiento modificado descrito por Kuduk (Tetrahedron Letters, 45:6641 (2004)), reactivos Grignard sustituidos de manera adecuada, por ejemplo bromuro de alil magnesio, puede añadirse a sulfinimina 7b para dar una sulfinamida 7c, en forma de una mezcla de diastereómeros que puede separarse en distintas etapas de la secuencia. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 4-cloropiridina 7c y un éster o ácido aril o heteroarilborónico 7d apropiadamente sustituido en presencia de una base, tal como fosfato potásico en una mezcla disolvente, tal como dimetilsulfóxido y agua o dimetilformamida, usando un precatalizador, tal como complejo $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \bullet \text{CH}_2\text{Cl}_2$ proporciona 7e. La interconversión de grupo protector puede lograrse en dos etapas para proporcionar 7f. Después, la anilina 7f puede acoplarse con un ácido carboxílico 3c apropiadamente sustituido usando ácido propano fosfónico anhídrido (T3P) para dar la amida 7g. La metátesis de cierre del anillo, como se describió previamente en el Esquema 2, proporciona el macrociclo 7h que contiene piridina, como el E-alqueno. La desprotección Boc en 7h con TFA en diclorometano o ácido clorhídrico 4 M en dioxano da la amina 7k. Como alternativa, la hidrogenación de 7h seguido de desprotección Boc con TFA en diclorometano proporciona la amina 7l. Los compuestos 7k y 7l pueden convertirse a los compuestos 3m y 3n de acuerdo con el Esquema 2.

Esquema 7



5 Los macrociclos que contienen piridina adicional (anillo B = piridina) de esta invención en donde Y es NHCO_2 , NHC(O)NH , y NHSO_2 pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 7 reemplazando 3c con un cloroformiato 3d apropiadamente sustituido, isocianato 3e o cloruro de sulfonilo 3f. Las estructuras de piridina regioisoméricas que contienen macrociclos adicionales a los descritos en el Esquema 7 pueden prepararse mediante una secuencia análoga.

10

Los métodos para la síntesis de una gran variedad de compuestos de piridina sustituidos útiles como materiales de partida para la preparación de compuestos de la presente invención son bien conocidos en la técnica y se han revisado ampliamente. (Para ejemplos de métodos útiles para la preparación de materiales de partida de piridina, véase: Kroehnke, F., *Synthesis*, 1 (1976); "Pyridine and Its Derivatives", *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 14 (Supl. 1-4), Abramovitch, R.A., ed., John Wiley & Sons, Nueva York (1974); *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 2:165-524, Boulton, A.J. et al., eds., Pergamon Press, Nueva York (1984); *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 5:1-300, McKillop, A., ed., Pergamon Press, Nueva York (1996)).

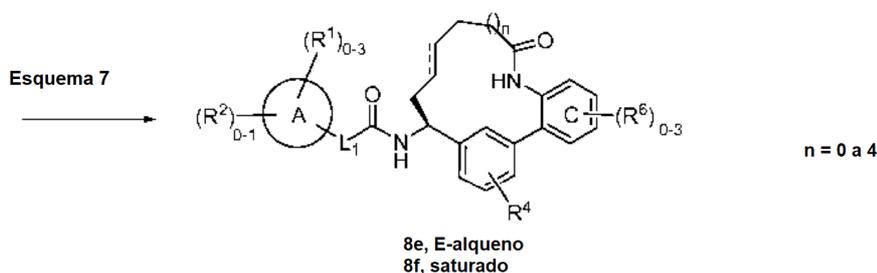
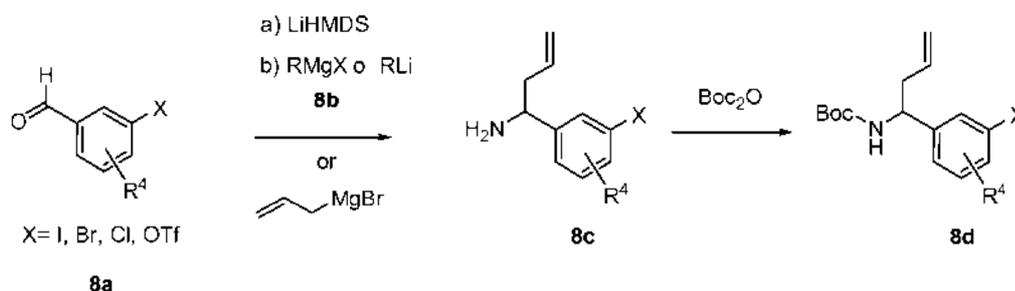
15

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

También se comprende que el alcance de la síntesis intermedia puede extenderse más allá del uso de la metodología de acoplamiento de Suzuki-Miyaura ya que los haluros o triflatos de arilo precursores anteriormente también son precursores de Stille, Negishi, Hiyama, y metodologías de acoplamiento cruzado tipo Kumada (Tsuji, J., Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (2000); Tsuji, J., Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1996)).

Los macrociclos que contienen fenilo representativo (anillo B = fenilo) de esta invención en donde Y es NHCO pueden prepararse como se muestra en el Esquema 8. Usando una modificación del procedimiento descrito por Hart (J. Org. Chem., 48(3):289-294 (1983)), la generación *in situ* de N-trimetilsililaldiminas a partir de un benzaldehído 8a adecuadamente sustituido y *bis*(trimetilsilil)amida de litio, seguido de la adición de reactivos de Grignard o alquil litio 8b, por ejemplo bromuro de alilmagnesio, da, después del tratamiento la amina 8c. La amina puede desprotegerse como el Boc. Los compuestos de las fórmulas 8e y 8f pueden prepararse siguiendo la secuencia descrita en el Esquema 7, reemplazando 7c con 8d.

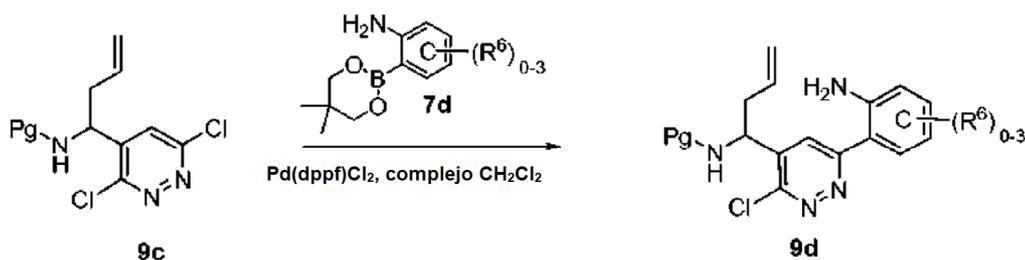
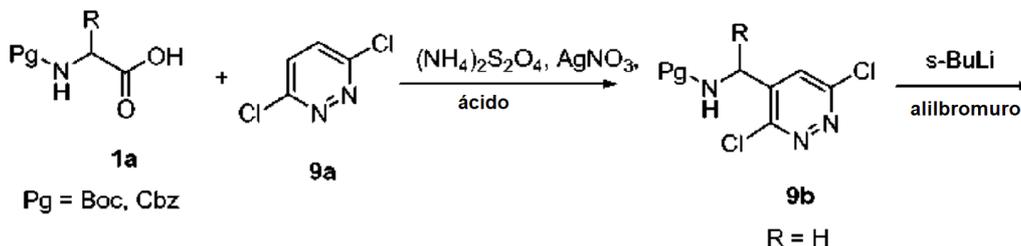
Esquema 8



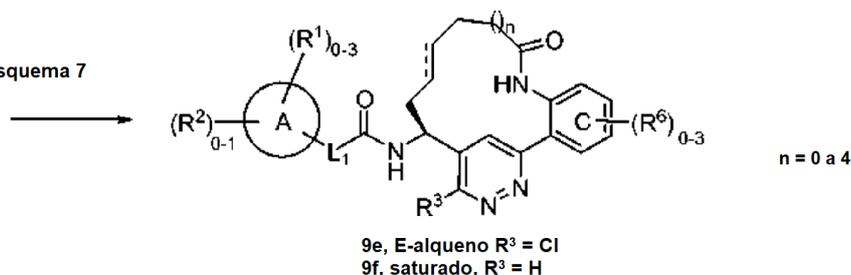
Los macrociclos que contienen piridazina representativa (anillo B = piridazina) de esta invención en donde Y es NHCO pueden prepararse como se muestra en el Esquema 9. Usando una modificación de la reacción de Minisci descrita por Cowden (Org. Lett., 5:4497-4499 (2003)), un alfa aminoácido 1a y 3,6-dicloropiridazina 9a apropiadamente protegido o derivatizado puede acoplarse a temperatura elevada en presencia de nitrato de plata, persulfato de amonio y un ácido, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente, tal como agua o un mezcla de agua/dimetilformamida, para dar compuestos de las fórmulas 9b. El compuesto 9b en donde R = H, preparado usando un derivado de glicina apropiadamente protegido de 1a, puede funcionalizarse adicionalmente por desprotonación con *sec*-BuLi y alquilación posterior con un haluro de alquilo apropiadamente sustituido, por ejemplo bromuro de alilo, para dar el compuesto 9c. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre cloropiridazina 9c y un éster o ácido aril o heteroarilborónico 7d apropiadamente sustituido en presencia de una base, tal como fosfato potásico en una mezcla disolvente, tal como dimetilsulfóxido y agua o dimetilformamida, usando un precatalizador, tal como complejo $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \bullet \text{CH}_2\text{Cl}_2$ proporciona 9d. Los compuestos de las fórmulas 9e y 9f pueden prepararse siguiendo

la secuencia descrita en el Esquema 7, reemplazando 7f con 9d.

Esquema 9



Esquema 7

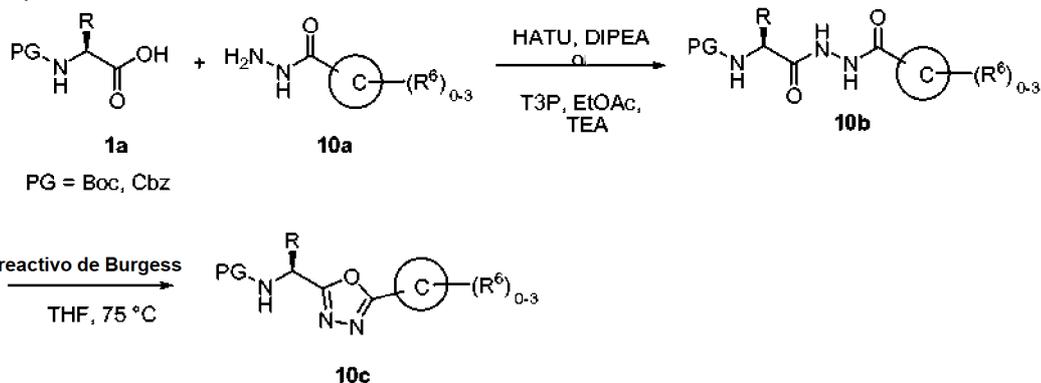


5

Los métodos para la síntesis de una gran variedad de piridazinas sustituidas útiles para la preparación de compuestos de la presente invención son bien conocidos en la técnica. (Para ejemplos de métodos útiles para la preparación de materiales de partida de piridazina, véase: "Pyridazines", The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 28, Castle, R.N., ed., John Wiley & Sons, Nueva York (1973); "The Pyridazines", The Chemistry of Heterocyclic Compounds, 57 (Supl. 1), Brown, D.J., ed., John Wiley & Sons, Nueva York (2000); Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, 6:1-93, Boulton, A.J., ed., Elsevier Science Inc., Nueva York (1996)).

10

Esquema 10

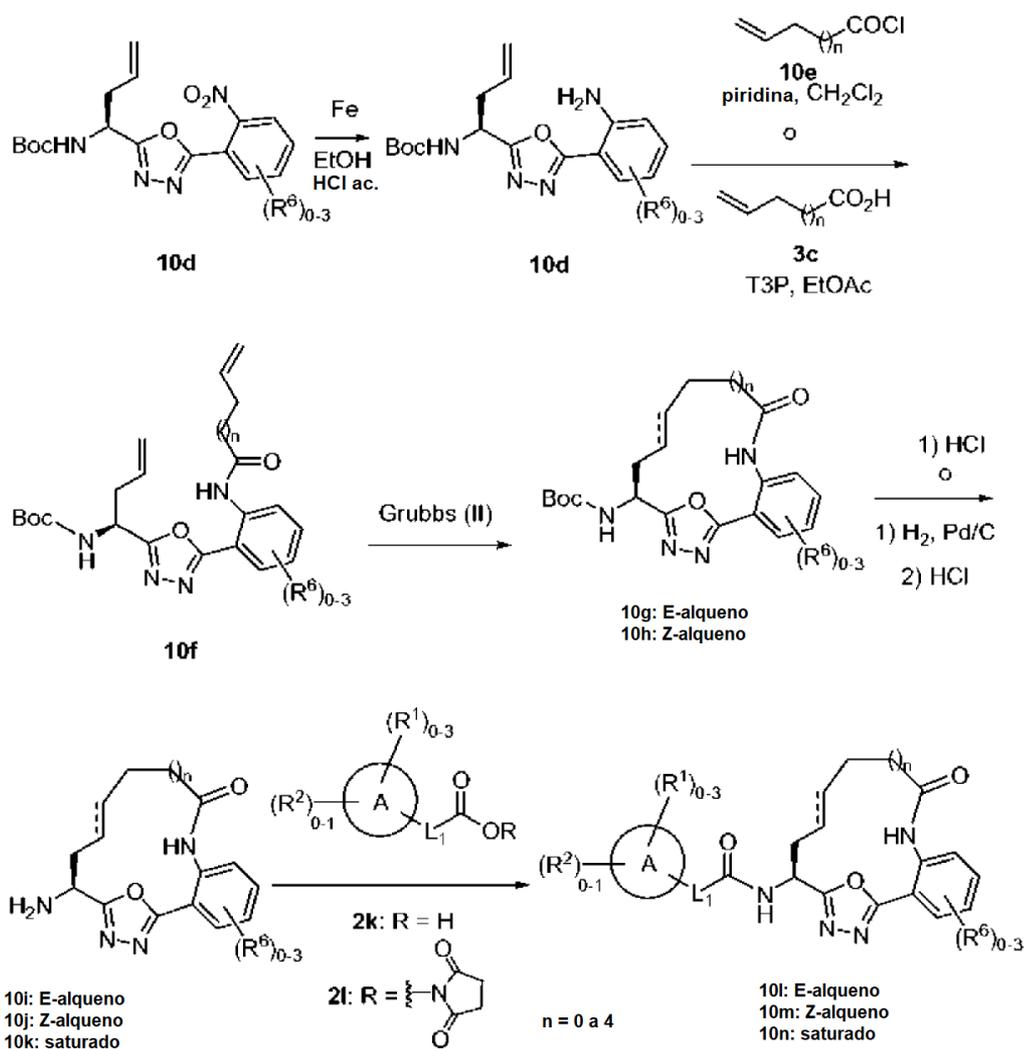


15

Los derivados de oxadiazol útiles para la síntesis de los compuestos de esta invención se pueden sintetizar de acuerdo con el método general indicado en el Esquema 10. Un aminoácido 1a adecuadamente protegido se acopla a una hidrazida de fórmula 10a en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o T3P para proporcionar acilhidrazida 10b que se cicla al correspondiente oxadiazol 10c por calentamiento en presencia de reactivo de Burgess en un disolvente adecuado como THF.

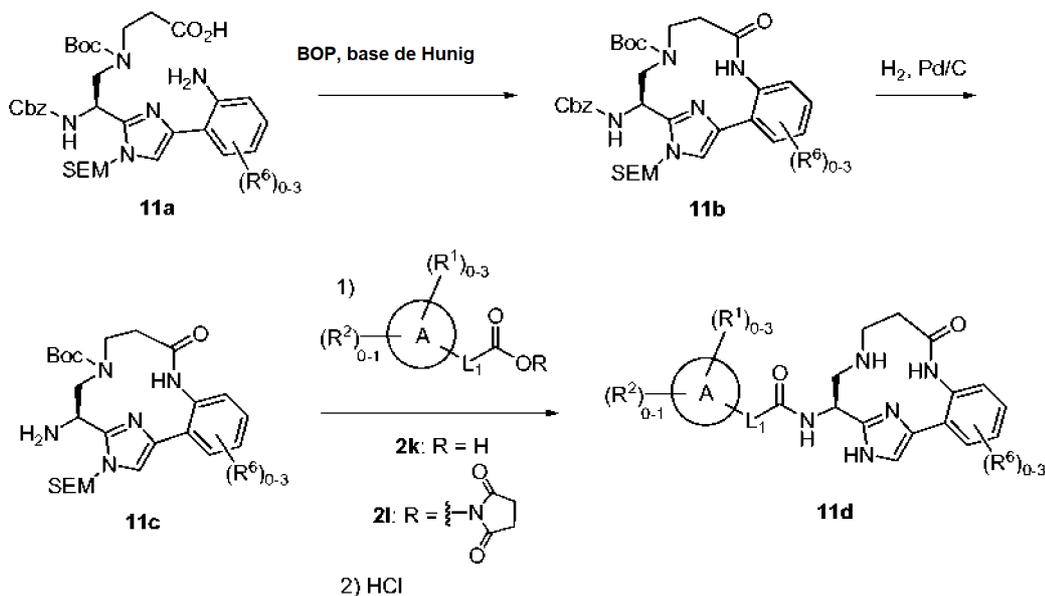
20

Esquema 10a



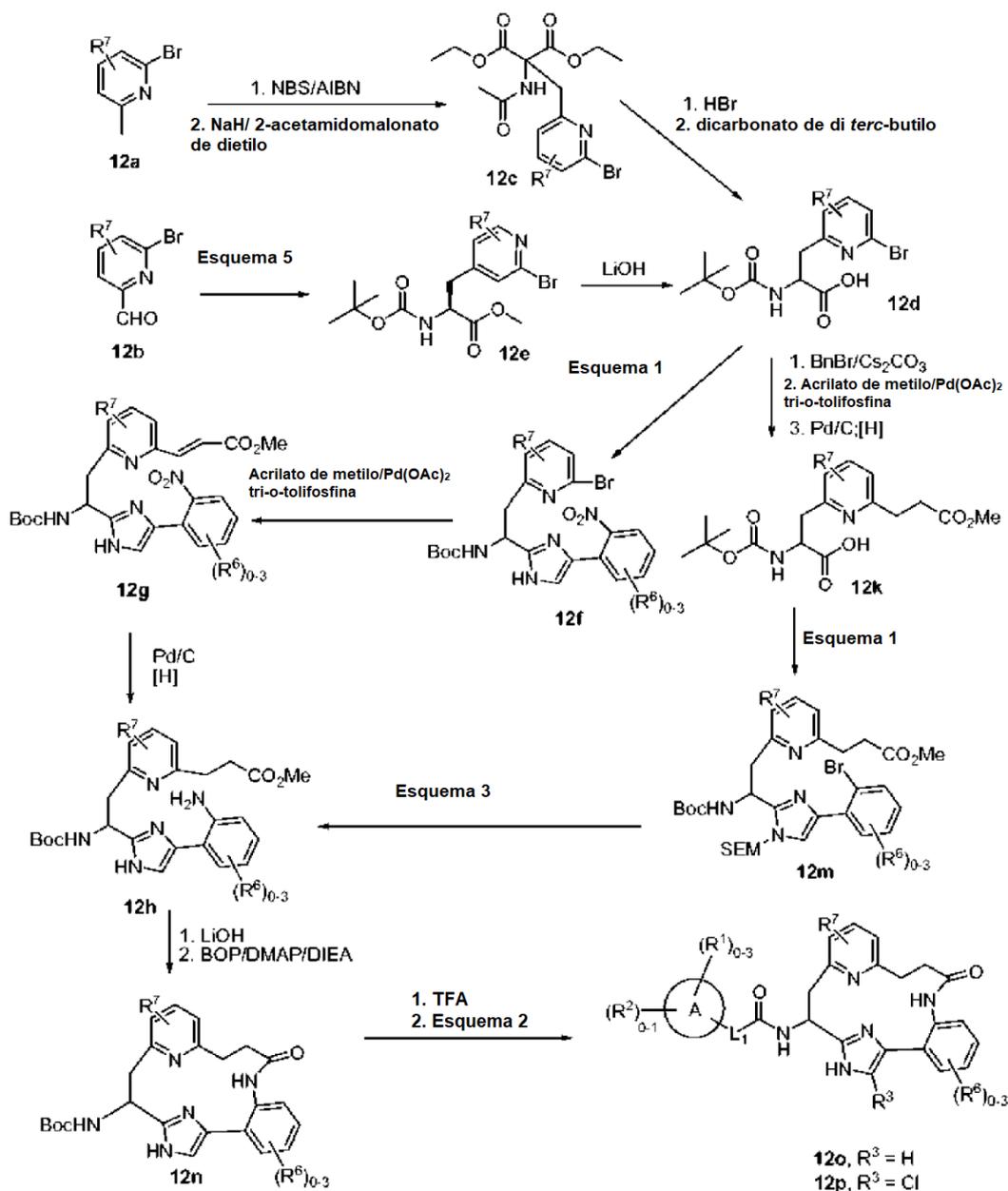
- 5 Los macrociclos que contienen oxadiazol representativa (anillo B = oxadiazol) de esta invención en donde Y es NHCO pueden prepararse como se muestra en el Esquema 10a. De esta manera, a partir de N-Boc-alilglicina y una 2-nitrofenilhidrazina adecuadamente sustituida, pueden obtenerse los compuestos de la fórmula 10d y después pueden convertirse en compuestos macrocíclicos de esta invención usando una química similar a la descrita anteriormente en el Esquema 7.
- 10 Un experto en la materia de la síntesis orgánica debería reconocer que los compuestos macrocíclicos adicionales de esta invención se pueden preparar mediante estrategias de ciclación alternativas que no están limitadas a la estrategia de metátesis de cierre de anillo descrita en el Esquema 2. Por ejemplo, también puede usarse la macrolactamización como se describe en el Esquema 11. La adición lenta de una solución 11a y base de Hunig en DMF a una solución de reactivo BOP en una mezcla diclorometano y DMF, proporciona el macrociclo 11b. La hidrogenolisis del Cbz proporciona la amina 11c. El acoplamiento de amida de la amina 11c con 2k o 2l, como se describe en el Esquema 2, y la desprotección global da 11d.
- 15

Esquema 11



- 5 Los macrociclos que contienen imidazol representativo de esta invención en donde L, que contiene un anillo de piridina, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 12. El aminoácido 12d de partida puede prepararse a partir de 12a o 12b. La bromación de 12a con NBS/AIBN, seguido de la adición de 2-acetamidomalonato de dietilo proporciona el compuesto 12c. La decarboxilación de 12c, seguido de protección Boc del grupo amino, da 12d. El aminoácido 12d también puede obtenerse a partir de 12b mediante los procedimientos descritos en el Esquema 5, seguido de hidrólisis. El compuesto 12d puede convertirse al imidazol 12f a través de los procedimientos descritos en el Esquema 1. El acoplamiento Heck de 12f con acrilato de metilo da 12g. La hidrogenación de 12g proporciona 12h. Como alternativa, 12h puede prepararse a partir de 12d mediante la formación de éster bencílico, seguido de acoplamiento Heck con acrilato de metilo, hidrogenación y aminación descrita en el Esquema 3. La hidrólisis de 12h, seguido de macrociclación con BOP/DMAP/DIEA produce el macrociclo 12n. La desprotección del grupo Boc con TFA y después, siguiendo los procedimientos descritos en el Esquema 2 da los compuestos 12o y 12p.
- 10
- 15

Esquema 12

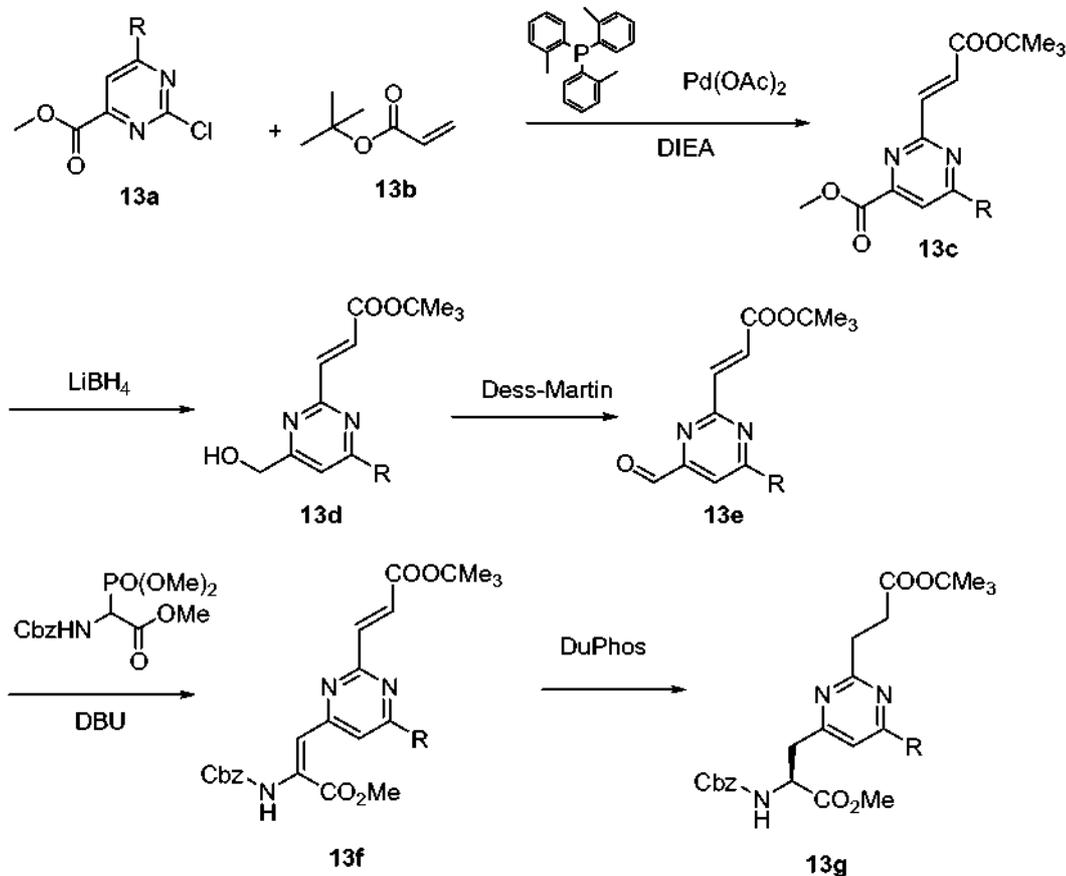


5 El esquema 12 también puede aplicarse a macrociclos representativos que contienen imidazol de esta invención en donde L contiene un anillo de fenilo donde N se reemplaza por CH.

10 Los macrociclos representativos que contienen imidazol de esta invención en los que L que contiene un anillo de pirimidina pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 13 y después seguir los mismos procedimientos descritos en el Esquema 12. El derivado de aminoácido 13g clave puede prepararse a partir de 13a. El acoplamiento Heck de 13a con acrilato de *t*-butilo da 13c. La reducción del éster metílico en 13c con LiBH₄ da el 13d, que puede oxidarse al aldehído 13e. La reacción de 13e con fosfoglicina siguiendo el procedimiento en el Esquema 5 produce 13f. La reducción de 13f con el catalizador Duphos proporciona 13g, que pueden usarse para preparar los macrociclos de pirimidina siguiendo los procedimientos del Esquema 12.

15

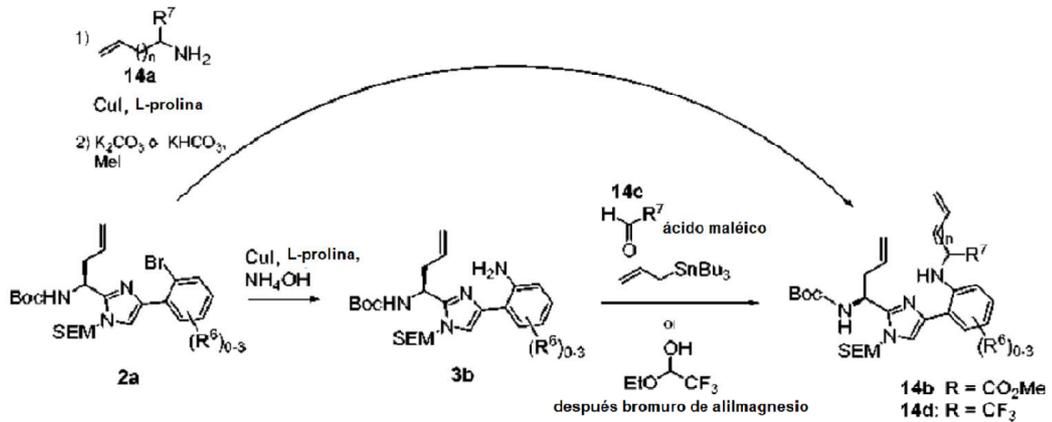
Esquema 13



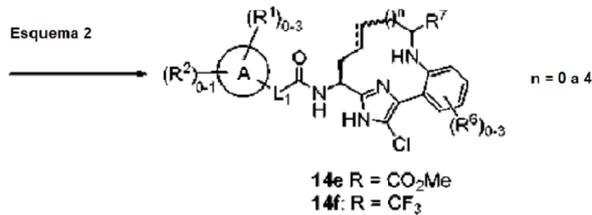
- Los macrociclos que contienen imidazol adicional de esta invención en donde Y es C(O)NH pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 14. Usando un procedimiento modificado descrito por Ma (*Synthesis*, 3:496 (2005)), el bromuro 2a puede acoplarse con una amina o aminoácido ($R^7 = \text{CO}_2\text{H}$) 14a apropiadamente sustituido empleando yoduro de cobre (I) y L-prolina en presencia de una base, tal como carbonato potásico, en un disolvente, tal como dimetilsulfóxido a temperatura elevada, seguido de alquilación del resto de ácido carboxílico con un yoduro de alquilo, tal como yoduro de metilo, da la anilina 14b sustituida. Como alternativa, el 14b puede prepararse usando un procedimiento modificado descrito por Zhao (*Synthesis*, 19:3189 (2006)). La combinación de anilina 3b con aldehídos 14c apropiadamente sustituidos en presencia de ácido maleico y alitributilestano proporciona 14b. Como alternativa, la anilina 3b puede condensarse con trifluoroacetaldehído etil hemiacetal seguido de la adición de reactivos de Grignard, tal como bromuro de alimagnesio, que da 14d. Los compuestos de la fórmula 14b y 14d pueden convertirse a los compuestos de las fórmulas 14e y 14f de acuerdo con el Esquema 2. Para la preparación de los compuestos de las fórmulas 14e y 14f, el método preferido para retirar tanto Boc como SEM, como se describe en el Esquema 2, emplea ácido clorhídrico 4 M anhidro en dioxano a temperaturas elevadas con cisteína u O-metilhidroxilamina como secuestrante de formaldehído. La manipulación adicional de grupos funcionales en R^7 usando métodos conocidos por un experto en la materia de la síntesis orgánica, proporcionará compuestos adicionales de la invención.

20

Esquema 14



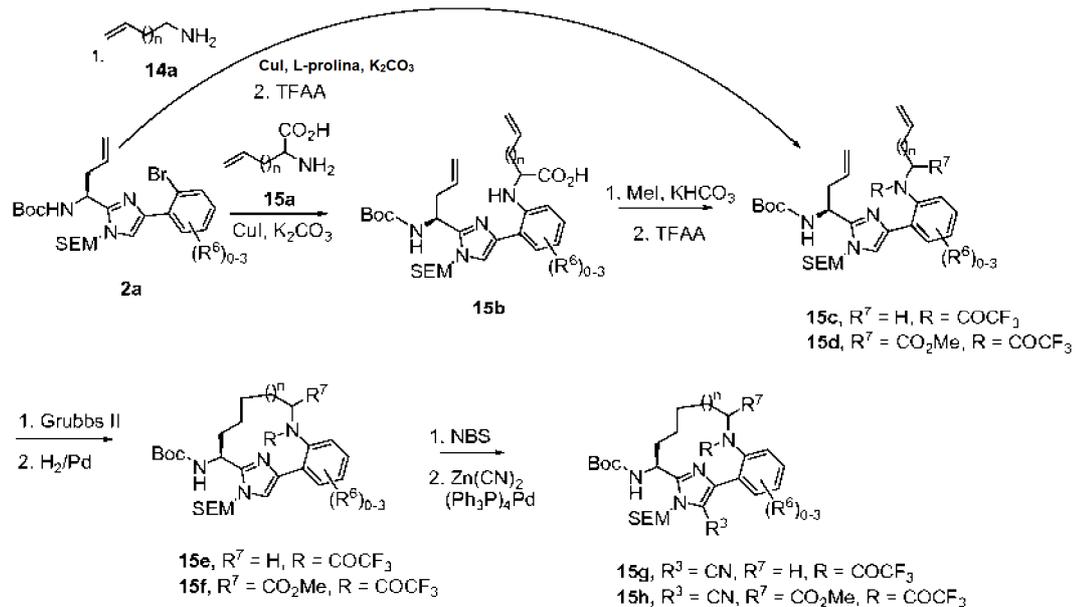
Esquema 2



5 Los macrociclos de imidazol adicional de esta invención en donde R^3 es CN, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 15. La desprotección de los compuestos intermedios 15g y 15h seguida de acoplamiento de amida como se describió anteriormente proporcionará después compuestos adicionales de esta invención. La manipulación adicional de grupos funcionales en R^7 y R^3 usando métodos conocidos por un experto en la materia de la síntesis orgánica y como se ejemplifica en los ejemplos específicos dados a continuación dará compuestos adicionales de la invención.

10

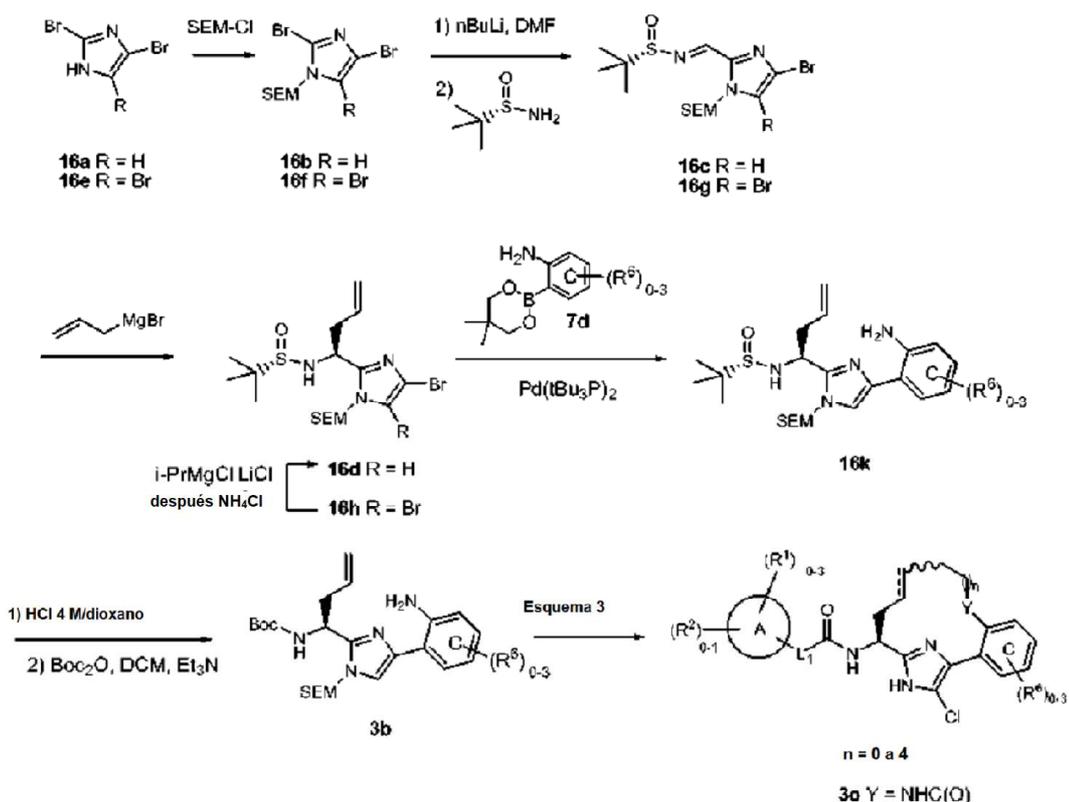
Esquema 15



15 Los macrociclos que contienen imidazol adicional de esta invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 16. La protección regioselectiva del 2,4-dibromimidazol con SEM-Cl proporciona 16b . El intercambio de metal-halógeno de 16b con $n\text{-BuLi}$ seguido de inactivación con dimetilformamida proporciona una mezcla de los aldehídos

C2 y C4. La condensación del aldehído C2 con (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida en presencia de sulfato de cobre anhidro en un disolvente tal como diclorometano proporciona la sulfinimina 16c. Los reactivos Grignard sustituidos de manera apropiada, por ejemplo bromuro de alilmagnesio, pueden añadirse a sulfinimina 16c para dar sulfinamina 16d, en forma de una mezcla de diastereómeros que puede separarse en distintas etapas de la secuencia. Como alternativa, el 2,4,5-tribromoimidazol 16e puede convertirse a 16h de acuerdo con la cuarta secuencia de etapa descrita anteriormente. El intercambio regioselectivo de halógeno-magnesio de 16h con cloruro de isopropilmagnesio, seguido de enfriamiento con cloruro de amonio saturado, proporciona 16d. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre bromoimidazol 16d y un éster o ácido aril o heteroarilborónico 7d apropiadamente sustituido en presencia de una base, tal como carbonato potásico en un disolvente, tal como dioxano, usando un catalizador tal como Pd(tBu₃P)₂ proporciona 16k. La interconversión de grupo protector puede lograrse en dos etapas para proporcionar 3b. El compuesto amida 3b pueden convertirse al compuesto 3o de acuerdo con el Esquema 3.

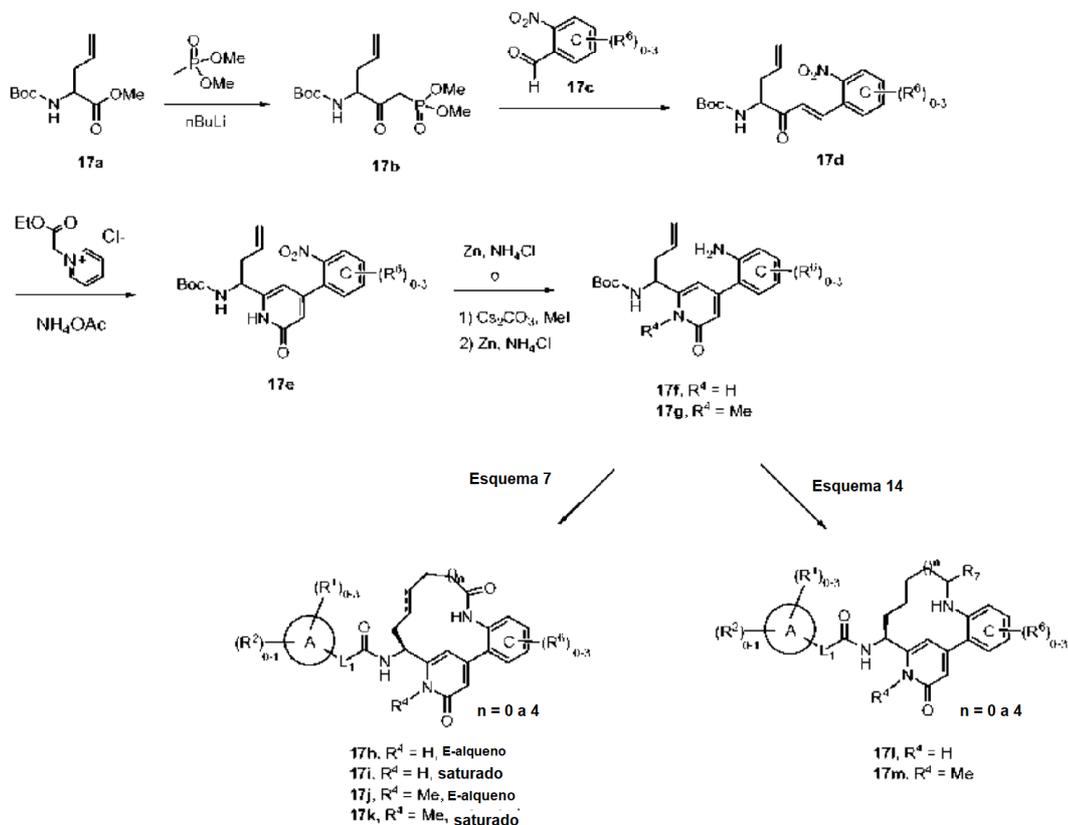
Esquema 16



Los macrociclos que contiene piridona representativa (anillo B = piridona) de esta invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema 17. El compuesto 17d se puede preparar en dos pasos de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Resmini (Resmini, M. et al., *Tetrahedron Asymmetry*, 15:1847 (2004)). Un aminoéster 17a sustituido adecuadamente puede convertirse en el correspondiente β-cetofosfonato 17b por tratamiento con dimetilmetilfosfonato de litio. La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de 17b y un aldehído 17c adecuadamente sustituido en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como etanol o tetrahidrofurano da la cetona α,β-insaturada 17d. La condensación de 17d con cloruro de 1-(etoxicarbonilmetil)piridinio o cloruro de 1-(carbamoilmetil)piridinio en presencia de acetato de amonio en un disolvente tal como etanol o ácido acético glacial genera la piridona 17e. El grupo nitro se puede reducir a la anilina 17f con zinc y cloruro de amonio en metanol. Como alternativa, la alquilación de la sal de cesio de la piridona 17e con yoduro de metilo, seguido de la reducción del nitro como se ha descrito anteriormente, puede producir el derivado de piridona N-Me 17g. Los compuestos de la fórmula 17f y 17g pueden convertirse a los compuestos 17h-k, de acuerdo con el Esquema 7, o a los compuestos 17l-m, de acuerdo con el Esquema 14.

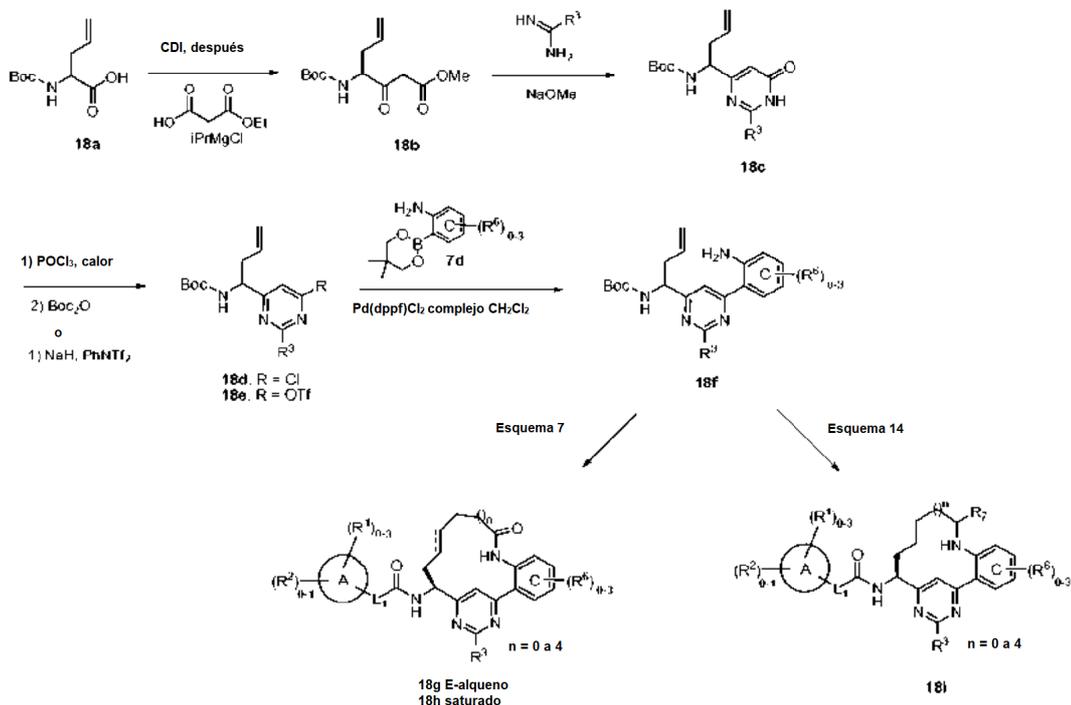
30

Esquema 17



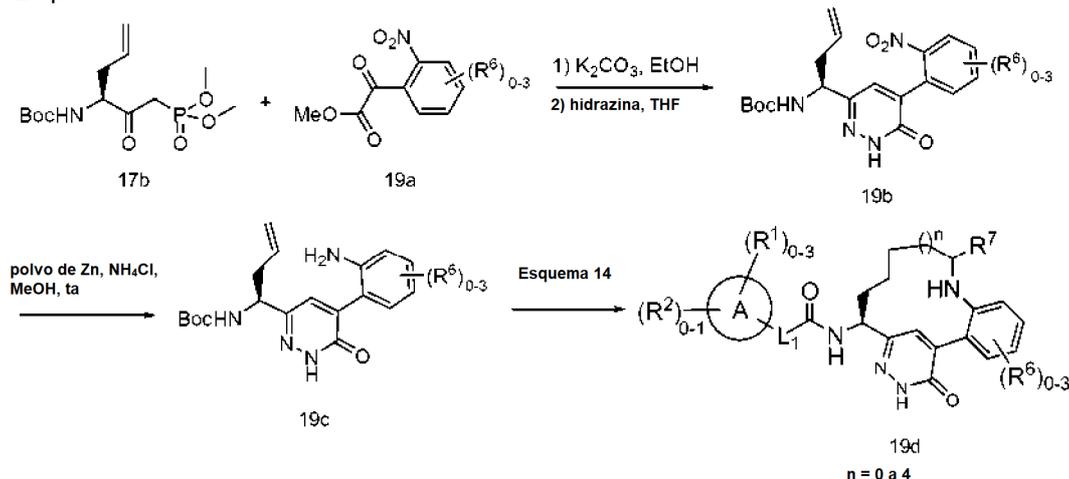
- 5 Los macrociclos que contienen la pirimidina representativa (anillo B = pirimidina) de esta invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema 18. La condensación del β -cetoéster 18b, preparada de acuerdo con un procedimiento modificado de Maibaum (J. Org. Chem., 53:869 (1988)), con una amidina adecuadamente sustituida en condiciones básicas, tal como formamidina y metóxido sódico en metanol, produce la pirimidona 18c. La pirimidona puede convertirse al cloro pirimidina 18d en dos etapas con oxiclorigeno de fósforo y después la reprotcción de la amina con Boc-anhídrido. Como alternativa, la pirimidona puede convertirse directamente al triflato correspondiente 18e con hidruo sódico y *N*-feniltrifluorometanosulfonimida. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 18d o 18e y un éster o ácido aril o heteroarilborónico 7d apropiadamente sustituido en presencia de una base, tal como fosfato potásico en una mezcla disolvente, tal como dimetilsulfóxido y agua o dimetilformamida, usando un precatalizador, tal como complejo Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ proporciona 18f. Los compuestos de la fórmula 18f pueden convertirse a los compuestos 18g-h, de acuerdo con el Esquema 7, o a los compuestos 18i, de acuerdo con el Esquema 14.
- 10
- 15

Esquema 18



- 5 Los macrociclos que contiene piridazona representativa (anillo B = piridazona) de esta invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema 19. La condensación de la sal potásica de 17b con un α-cetoéster 19a adecuadamente sustituido, que está disponible en el mercado o se prepara usando un procedimiento modificado descrito por Domagala (Tetrahedron Lett., 21:4997-5000), en un disolvente, tal como tetrahidrofurano genera el derivado de α,β-insaturado cetona que después, puede condensarse con un derivado de hidrazina adecuadamente sustituido para dar piridazona 19b. El grupo nitro se puede reducir a la anilina 19c con zinc y cloruro de amonio en metanol. Los compuestos de la fórmula 19c pueden convertirse a los compuestos 19d de acuerdo con el Esquema 14.

Esquema 19



- 15 Debe reconocerse que las etapas de desprotección adicionales y las manipulaciones de grupos funcionales adicionales de los compuestos obtenidos a través de los Esquemas 1-19 usando métodos conocidos en la técnica proporcionarán después compuestos adicionales de esta invención.
- 20 La purificación de intermedios y productos finales se realizó a través de cromatografía normal o bien en fase inversa. La cromatografía en fase normal se realizó usando cartuchos de SiO₂ preenvasados eluyendo con gradientes de hexanos y acetato de etilo o diclorometano y metanol a menos que se indique otra cosa. La HPLC preparativa de

fase inversa se llevó a cabo usando columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A (agua al 90 %, metanol al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (agua al 10 %, metanol al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes del Disolvente A (agua al 90 %, acetonitrilo al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (agua al 10 %, acetonitrilo al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes del Disolvente A (agua al 98 %, acetonitrilo al 2 %, TFA al 0,05 %) y Disolvente B (acetonitrilo al 98 %, agua al 2 %, TFA al 0,05 %, UV 254 nm).

A menos que se indique otra cosa, el análisis de los productos finales se llevó a cabo mediante HPLC analítica de fase inversa usando la columna Waters SunFire (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (1,0 ml / min) del Disolvente B al 10-100 % durante 12 min y después Disolvente B al 100 % durante 3 minutos. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 254 nm). Método B: Agilent ZORBAX® (3,5 µm C18, 4,6 x 75 mm) eluyó a 2,5 ml/min con un gradiente de 8 min de A al 100 % a B al 100 % (A: metanol al 10 %, agua al 89,9 %, H₃PO₄ al 0,1 %; B: agua al 10 %, metanol al 89,9 %, H₃PO₄ al 0,1 %, UV 220 nm). Método C: La columna Waters SunFire (3,5 µm C18, 4,6 x 150 mm) eluyó a 1 ml/min con un gradiente de Disolvente B al 10-100 % durante 10 minutos y después Disolvente B al 100 % durante 5 minutos. (A: NH₄HCO₃ 0,01 M en agua:metanol 95:5. B: NH₄HCO₃ 0,01 M en agua:metanol 5:95. UV 254 nm). Método D: Columna Waters SunFire (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (1,0 ml/min) del Disolvente B al 10-100 % durante 10 min y después Disolvente B al 100 % durante 5 minutos. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 254 nm).

IV. BIOLOGÍA

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

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

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

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

También se administran agentes antitrombóticos para tratar la patología (es decir, deteniendo su desarrollo) después de que ya haya comenzado. Por ejemplo, los pacientes que presentan trombosis venosa profunda son tratados con anticoagulantes (es decir, heparina, warfarina o LMWH) para prevenir el crecimiento adicional de la oclusión venosa. Con el tiempo, estos agentes también provocan la regresión de la patología debido a que se cambia el equilibrio entre factores protrombóticos y las vías de anticoagulación/fibrinolíticas en favor de estas últimas. Los ejemplos en el lecho vascular arterial incluyen el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio agudo o con 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 lo tanto, los agentes antitrombóticos se usan ampliamente para la prevención primaria y secundaria (es decir, profilaxis o reducción del riesgo) de trastornos tromboembólicos, así como el tratamiento de un proceso trombótico ya existente. Los medicamentos que inhiben la coagulación sanguínea o los anticoagulantes, son "agentes fundamentales para la prevención y el tratamiento de los trastornos tromboembólicos" (Hirsh, J. et al., *Blood*, 105:453-463 (2005)).

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

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

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

Se obtienen pruebas adicionales de los efectos anti-tromboembólicos del uso como diana del factor XI mediante ratones con deficiencia de factor XI. Se ha demostrado que una deficiencia completa de FXI protegió a los ratones frente a la trombosis arterial carotídea inducida por cloruro férrico (FeCl₃) (Rosen et al., *Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002); Wang et al., *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005)). Además, la deficiencia de factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de deficiencia completa de proteína C (Chan et al., *Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001)). Además, los anticuerpos con función bloqueante con reactividad cruzada con babuino para el factor XI protegió a los babuinos frente a la trombosis por derivación arteriovenosa (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 solicitud de Patente de los Estados Unidos publicada n.º 2004/0180855A1. En conjunto, estos estudios sugieren que el uso como diana del factor XI reducirá la propensión a las enfermedades trombóticas y tromboembólicas.

Las pruebas genéticas indican que el factor XI no es necesario para una homeostasia normal, lo que implica que el mecanismo del factor XI tiene un perfil de seguridad superior en comparación con los mecanismos antitrombóticos de competición. A diferencia de la hemofilia A (deficiencia de factor VIII) o la hemofilia B (deficiencia de factor IX), las mutaciones en el gen del factor XI que provocan deficiencia del factor XI (hemofilia C) dan como resultado una diátesis de sangrado de leve a moderada caracterizada principalmente por una hemorragia postoperatoria o postraumática, pero rara vez espontánea. El sangrado posoperatorio se produce principalmente en tejidos con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, la cavidad oral y el sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican de manera fortuita por una prolongación preoperatoria de la aPTT (sistema intrínseco) sin

ningún tipo de antecedentes de sangrado.

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

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

La calicreína 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 su conjunto, la secuencia de aminoácidos de la calicreína plasmática tiene un 58 % de homología con el factor XI. La activación proteolítica por el factor XIIa en un enlace 389-R390 interno proporciona una cadena pesada (371 aminoácidos) y una cadena ligera (248 aminoácidos). El sitio activo de la calicreína plasmática está contenido en la cadena ligera. La cadena ligera de la calicreína plasmática reacciona con inhibidores de la proteasa, incluida la macroglobulina alfa 2 y el inhibidor de C1. Curiosamente, la heparina acelera significativamente la inhibición de la calicreína plasmática por antitrombina III en presencia de cininógeno de alto peso molecular (HMWK). En sangre, la mayoría de la calicreína plasmática circula en complejo con HMWK. La calicreína plasmática escinde HMWK para liberar bradiginina. La liberación de bradiginina produce un aumento de la permeabilidad vascular y la vasodilatación (véase para revisión, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostasis and Thrombosis*, pág. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier A.H., "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, pp. 105-128 (1998)).

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

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

Los estudios preclínicos demostraron efectos antitrombóticos significativos de los inhibidores de molécula pequeña del factor XIa en modelos de conejo y rata de trombosis arterial y venosa, a dosis que preservaron la hemostasia. (Wong P.C. et al., *American Heart Association Scientific Sessions*, Abstract No. 6118, November 12-15, 2006; Schumacher, W. et al., *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Vol. 3 (Suppl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., *Jornada europea de farmacología*, pp. 167-174 (2007)). Además, se observó que la prolongación *in vitro* de la aPTT por los inhibidores específicos de XIa es un buen factor de predicción de la eficacia en los presentes modelos de trombosis. Por lo tanto, puede usarse la prueba de la aPTT *in vitro* como subrogado para la eficacia *in vivo*.

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

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

- Tal como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" cubren el tratamiento preventivo de un estado subclínico de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigido a reducir la probabilidad de la ocurrencia de un estado de enfermedad clínico. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basada en factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer una patología clínica para la población general. Las terapias de "profilaxis" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda aparición de la misma o similar patología clínica.
- Tal como se usa en el presente documento, "reducción del riesgo" abarca terapias que reducen la incidencia del desarrollo de una patología clínica. Por tanto, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.
- Se pretende que con "cantidad terapéuticamente eficaz" se incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir el factor XIa y/o la calicreína plasmática y/o para prevenir o tratar los trastornos listados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea.
- El término "trombosis", como se usa en el presente documento, se refiere a la formación o presencia de un trombo (por ejemplo, trombos); la coagulación dentro de un vaso sanguíneo que puede causar una isquemia o infarto de los tejidos que reciben el suministro por ese vaso. El término "embolia", como se usa en el presente documento, se refiere al bloqueo repentino de una arteria por un coágulo o un material exógeno que ha sido transportado hasta su sitio de anclaje por el torrente sanguíneo. El término "tromboembolismo", como se usa en el presente documento, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con un material trombótico transportado por el torrente sanguíneo desde el sitio de origen hasta taponar otro vaso. La expresión "trastornos tromboembólicos" abarca trastornos tanto "trombóticos" como "embólicos" (definidos anteriormente).
- La expresión "trastornos tromboembólicos", tal como se usa en el presente documento, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos o trastornos tromboembólicos cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica. La expresión "trastornos tromboembólicos", tal como se usa en el presente documento, también incluye trastornos específicos seleccionados entre, pero sin limitación, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio o recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, pero sin limitación: válvulas prostéticas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, endoprótesis vasculares, oxigenadores sanguíneos, derivaciones, puertos de acceso vascular, dispositivos de asistencia ventricular y corazones o cámaras cardíacas artificiales e injertos de vasos. Los procedimientos incluyen, pero sin limitación: derivación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otro ejemplo, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.
- La presente divulgación también proporciona un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. La presente divulgación también proporciona un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa, fibrilación auricular y trombosis a causa de implantes y dispositivos médicos.
- La presente divulgación también proporciona un método para la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. La presente divulgación también proporciona un método para la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, trombosis venosa y trombosis a causa de implantes y dispositivos médicos.

La presente divulgación también proporciona un método para la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio recurrente, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. La presente divulgación también proporciona un método para la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, ictus, fibrilación auricular y trombosis venosa.

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

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

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

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

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

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

La trombosis se ha asociado con una serie de tipos de tumores, por ejemplo, cáncer pancreático, 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)). De este modo, los cánceres más comunes en hombres asociados con la trombosis son los cánceres de próstata, colorrectal, de cerebro y de pulmón y en mujeres son los cánceres de mama, ovario y pulmón. La tasa de tromboembolismo venoso (VTE) observada en los pacientes con cáncer es significativa. Las diversas tasas de VTE entre diferentes tipos de tumor están muy probablemente relacionadas con la selección de la población de pacientes. Los pacientes de cáncer en riesgo de trombosis pueden tener cualquier o todos los factores de riesgo a continuación: (i) el estadio del cáncer (es decir, presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) terapias quirúrgicas y anticáncer incluyendo quimioterapia y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por lo tanto, en la práctica clínica es frecuente administrar heparina o heparina de bajo peso molecular a los pacientes que tienen tumores avanzados para prevenir los trastornos tromboembólicos. Para estas indicaciones, la FDA ha aprobado una serie de preparaciones de heparina de bajo peso molecular.

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

A. Ensayos *in vitro*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de coagulación XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, calicreína plasmática o trombina, puede determinarse usando una serina proteasa relevante purificada,

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

10 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 or 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.

15 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.

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

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

35 Las determinaciones del factor XIIa 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 %. 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.

40 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. El valor K_m utilizado para el cálculo de K_i fue de 0,00005 a 0,00007 M.

45 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.

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

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

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

$$v_s / V_o = A + ((B - A) / I + ((C I_{50} / (I)_n)));$$

y
65

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

para un inhibidor competitivo donde:

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

15 La selectividad de un compuesto puede evaluarse tomando la relación del valor de K_i para una proteasa dada con el valor de K_i para la proteasa de interés (es decir, selectividad para FXIa frente a proteasa P = K_i para proteasa P/ K_i para FXIa). Se considera que los compuestos con relaciones de selectividad >20 son selectivos. Se prefieren los compuestos con relaciones de selectividad > 100 y son más preferidos los compuestos con relaciones de selectividad > 500.

20 Puede determinarse la eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación usando un ensayo de coagulación convencional o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación plasmática en presencia de inhibidor es indicativo de anticoagulación. El tiempo de coagulación relativo es el tiempo de coagulación en presencia de un inhibidor dividido entre el tiempo de coagulación en ausencia de un inhibidor. Los resultados de este experimento pueden expresarse como $CI_{1,5x}$ o CI_{2x} , la concentración de inhibidor necesaria para aumentar el tiempo de coagulación en 50 o 100 por ciento, respectivamente. La $CI_{1,5x}$ o CI_{2x} se obtiene mediante interpolación lineal a partir de gráficas de tiempo de coagulación relativo frente a la concentración de inhibidor usando una concentración de inhibidor que abarca la $CI_{1,5x}$ o CI_{2x} .

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

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

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

50 Los ejemplos representados divulgados a continuación se probaron en el ensayo de Factor XIa descrito anteriormente y se encontró que tenían actividad inhibidora del Factor XIa. Se observó un intervalo de actividad inhibidora de factor XIa (valores de K_i) de $\leq 10 \mu M$ (10000 nM). La Tabla 1 a continuación enumera los valores de K_i de Factor XIa medidos para los siguientes ejemplos.

TABLA 1

N.º de ejemplo	K_i de factor XIa (nM)
1	2983
10	< 5
86	2392
102	8,16
110	8117
111	71
140	< 5
142	145
143	1309
III-2	78
III-20	7428

III-21	107
III-33	103

B. Ensayos *in vivo*

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

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

10 Puede usarse en este estudio el modelo de ECAT de conejo, descrito por Wong et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 295:212-218 (2000)). Se anestesia con ketamina a conejos New Zealand White macho (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos agentes anestésicos se administran según sea necesario. Se coloca una sonda de flujo electromagnético en un segmento de una arteria carótida para monitorizar el flujo sanguíneo. Se administrarán los agentes de ensayo o vehículo (i.v., i.p., s.c. o por vía oral) antes o después del inicio de la trombosis. El tratamiento farmacológico antes de iniciar la trombosis se usa para modelar la capacidad de los agentes de ensayo para prevenir y reducir el riesgo de formación de trombos, mientras que la dosificación después del inicio se usa para modelar la capacidad para tratar una enfermedad trombótica existente. La formación del trombo se induce mediante estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 min a 4 mA usando un electrodo bipolar externo de acero inoxidable. El flujo sanguíneo de la arteria carótida se mide de manera continua durante un periodo de 90 min para monitorizar la oclusión inducida por el trombo. Se calcula el flujo sanguíneo carotídeo a lo largo de 90 min mediante la regla trapezoidal. Después, se determina el flujo carotídeo medio a lo largo de 90 min convirtiendo el flujo carotídeo a lo largo de 90 min en el porcentaje del flujo sanguíneo carotídeo total de control, que podría ser el resultado en caso de haberse mantenido el flujo sanguíneo continuo durante 90 min. Las DE₅₀ (dosis que aumentó el flujo carotídeo medio a lo largo de 90 min al 50 % del control) de los compuestos se estiman mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de E_{máx} sigmoidal de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

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

30 Puede usarse en este estudio el modelo de derivación AV de conejo, descrito por Wong et al. (Wong, P.C. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 292:351-357 (2000)). Se anestesia con ketamina a conejos New Zealand White macho (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos agentes anestésicos se administran según sea necesario. Se aíslan y cateterizan la arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral. Se conecta un dispositivo de derivación AV relleno de suero salino entre las cánulas de la arteria femoral y la vena femoral. El dispositivo de derivación AV consiste en una pieza externa de tubo Tygon (longitud = 8 cm; diámetro interno = 7,9 mm) y una pieza interna de tubo (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). La derivación AV también contiene un filamento de seda 2-0 de 8 cm de longitud (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye desde la arteria femoral a través de la derivación AV al interior de la vena femoral. La exposición del flujo de sangre a un filamento de seda induce la formación de un trombo significativo. Cuarenta minutos después, se desconecta la derivación y se pesa el filamento de seda recubierto con el trombo. Se administrarán los agentes de ensayo o vehículo (i.v., i.p., s.c. o por vía oral) antes de la apertura de la derivación AV. El porcentaje de inhibición de la formación de trombos se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores de DI₅₀ (dosis que produce una inhibición del 50 % de la formación de trombos) se estiman mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de E_{máx} sigmoidal de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

45 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.

50 Puede evaluarse en sistemas de perfusión *in vitro* la capacidad de los compuestos de la presente invención para reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo, cuando se observa durante procedimientos cardiovasculares con circulación extracorpórea o mediante procedimientos quirúrgicos con circulación extracorpórea en animales 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).

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

la inflamación y la curación de heridas catalizada por las clases de enzimas anteriormente mencionadas. Específicamente, los compuestos tienen utilidad como fármacos para el tratamiento de enfermedades que surgen a causa de una actividad de trombina elevada de las serina proteasas anteriormente mencionadas, tales como infarto de miocardio y como reactivos usados como anticoagulantes en el procesamiento de la sangre en plasma con fines diagnósticos y otros fines comerciales.

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las que incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas formas de dosificación bien conocidas por aquellos expertos en la materia farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero, normalmente, se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración escogida y en la práctica farmacéutica convencional.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, *es decir*, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores dentro del alcance de los expertos en la técnica. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el sujeto al que ha de administrarse la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto medios líquidos acuosos como no acuosos, así como una variedad de formas de dosificación sólidas y semisólidas. Tales vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose tales ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de los vehículos farmacéuticamente aceptables y los factores implicados en su selección, se encuentran en una diversidad de fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. (1990).

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

De manera orientativa, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre 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 intra-venosa o intra-arterial, la dosis puede darse continuamente o intermitente. Además, la formulación puede desarrollarse para la administración intramuscular y subcutánea que aseguren una liberación gradual del principio farmacéuticamente activo.

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

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

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón,

sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes orales del fármaco se pueden combinar con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, 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 transporte de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también con polímeros solubles como vehículos farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamidafenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse con 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 formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para 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 ordinariamente estará 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 los vehículos 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 compactados pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o pueden estar recubiertos de forma gastrorresistente para la desintegración selectiva en el tracto intestinal.

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

En general, son vehículos adecuados para soluciones parenterales agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. 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 sódico, sulfito de sodio o el ácido ascórbico, bien solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propilpabareno y clorobutanol.

Los vehículos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar 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 de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosificación en comprimidos, los compuestos de la presente invención de manera general, pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 miligramos por unidad de dosificación y el segundo anti, en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 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 25 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 1 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 1 miligramos del compuesto de la presente invención, por kilogramo de peso corporal del paciente y, en el caso de los agentes trombolíticos, la dosis habitual del agente trombolítico cuando se administra solo puede reducirse en aproximadamente un 50-80 % cuando se administra con un compuesto de la presente invención.

En particular cuando se proporcionan en forma de dosis unitaria, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando se combinan el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico en una dosis unitaria individual, se formulan de tal forma que aunque se combinen los principios activos en una dosis unitaria individual, se minimiza el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de tal forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino que se libera en el intestino. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y también sirva para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede además recubrirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produce únicamente en el intestino. Todavía otro enfoque implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente está recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también está recubierto 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 sirve para 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 de dosificación o se administren en formas separadas pero al mismo tiempo de la misma manera, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos de la presente divulgación.

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

La presente divulgación también 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.

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

La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica en donde el agente terapéutico adicional es un agente anti-hipertensivo seleccionado entre inhibidores de ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor beta-adrenérgico, antagonistas de receptor ETA, antagonistas duales del receptor ETA/AT-1, inhibidores de renina (aliskerina) e inhibidores de vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado entre inhibidores de IKur, un anticoagulante seleccionado entre inhibidores de trombina, activadores de anti-trombina-III, activadores de cofactor II de heparina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de calicreína, antagonistas del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa e inhibidores del factor Xa o un agente antiplaquetario

5 seleccionado entre bloqueantes de GPIIb/IIIa, bloqueantes de GPIb/IX, antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), antagonistas del receptor 4 activado por proteasa (PAR-4), antagonistas del receptor EP3 de prostaglandina E2, antagonistas de receptor de colágeno, inhibidores de la fosfodiesterasa III, P2Y₁, antagonistas de receptores, antagonistas de P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa-1 y aspirina o una combinación de los mismos.

La presente divulgación proporciona además una composición farmacéutica, en donde el agente o los agentes terapéuticos adicionales son un agente anti-plaquetas o una combinación de los mismos.

10 La presente divulgación proporciona además una composición farmacéutica, en donde el agente terapéutico adicional es el agente antiplaquetario clopidogrel.

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

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

25 Otros agentes anticoagulantes (o agentes inhibidores de la coagulación) que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen warfarina, heparina (ya sea heparina no fraccionada o cualquier heparina de bajo peso molecular disponible comercialmente, por ejemplo, LOVENOX®), pentasacárido sintético, inhibidores de trombina de acción directa, incluyendo hirudina y argatrobán, así como otros inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (por ejemplo, ARIXTRA®, apixabán, rivaroxabán, LY-517717, DU-176b, DX-9065a y aquellos divulgados en los documentos WO 98/57951, WO 03/026652, WO 30 01/047919 y WO 00/076970), inhibidores del factor XIa e inhibidores de TAFI y PAI-1 activados conocidos en la técnica.

35 La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de las plaquetas), como se usa en el presente documento, indica agentes que inhiben la función de las plaquetas, por ejemplo, inhibiendo la agregación, la adhesión o la secreción del contenido granular de las plaquetas. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos, tales como acetaminofeno, aspirina, codeína, diclofenaco, doxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfpirazona, sulindaco y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. De entre los AINE, se prefieren la aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y el piroxicam. Otros agentes 40 inhibidores de las plaquetas adecuados incluyen antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatida, abciximab e integrelina), antagonistas del receptor de tromboxano A2 (por ejemplo, ifetrobán), inhibidores de la tromboxano A sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol) e inhibidores de PDE-V (tales como sildenafil), antagonistas del receptor 1 activado por proteasas (PAR-1) (por ejemplo, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831) y sales o profármacos 45 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 también son compuestos preferidos, ya que se sabe que cuando se usan son menos dañinos que la aspirina en el tracto gastrointestinal. El clopidogrel es un agente aún más preferido.

55 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.

60 La expresión inhibidores de trombina (o agentes anti-trombina), como se usa en el presente documento, indica inhibidores de la serina proteasa trombina. Al inhibir la trombina, se detienen diversos procesos mediados por la trombina, tales como la activación de plaquetas mediada por trombina (esto es, por ejemplo, la agregación de plaquetas y/o la secreción de los contenidos granulares de las plaquetas, incluyendo serotonina) y/o la formación de fibrina. Los expertos en la materia conocen una serie de inhibidores de trombina y estos inhibidores se contemplan para su uso en combinación con los presentes compuestos. Dichos inhibidores incluyen, pero sin limitación, 65 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 isotiuronio de los mismos. El término hirudina, como se usa en el presente documento, incluye derivados o análogos adecuados de la hirudina, citados en el presente documento como hirulogós, tales como disulfatohirudina.

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

Los ejemplos de agentes reductores del colesterol/lípidos adecuados y de terapias para el perfil lipídico para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y otras estatinas), moduladores de la actividad del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (por ejemplo, inhibidores de HOE-402, PCSK9), secuestrantes de ácidos biliares (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, gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y otros moduladores de los receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR) alfa, moduladores de PPAR delta (por ejemplo, GW-501516), moduladores de PPAR gamma (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 sus derivados (por ejemplo, AGI-1067), inhibidores de la absorción de colesterol y/o inhibidores del transportador similar aC1 de Niemann-Pick (por ejemplo, ezetimibe), inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414), inhibidores de la escualeno sintasa y/o inhibidores de la escualeno epoxidasa o mezclas de los mismos, acil coenzima A: inhibidores de colesteril aciltransferasa (ACAT) 1, inhibidores de ACAT2, inhibidores duales de ACAT1/2, inhibidores del transporte de ácidos biliares del ileon (o inhibidores del transporte de ácidos biliares codependiente de sodio apical), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos, moduladores del receptor X hepático (LXR) alfa, moduladores de LXR beta, moduladores duales de LXR alfa/beta, moduladores de FXR, ácidos grasos omega 3 (por ejemplo, 3-PUFA), estanoles vegetales y/o ésteres de ácidos grasos de estanoles vegetales (por ejemplo, éster de sitostanol utilizado en la margarina BENECOL®), inhibidores de lipasa endotelial y miméticos funcionales del HDL que activan el transporte inverso del colesterol (por ejemplo, derivados de apoAI o peptidomiméticos de apoAI).

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

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

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

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

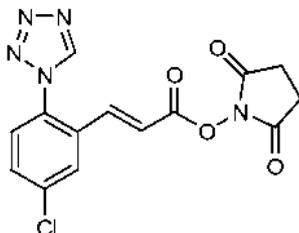
El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, almacenamiento, el transporte y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, un vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo,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

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

El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que recita información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información recitada se determinará habitualmente por la agencia reguladora que gobierna el área en la que ha de venderse el artículo de fabricación (por ejemplo, la Food and Drug Administration de Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto recita específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, imprimida o aplicada).

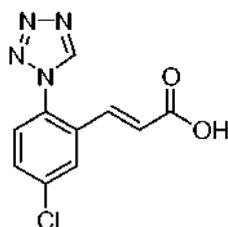
Las siguientes descripciones de las realizaciones a modo de ejemplo se dan a modo de ilustración de la invención que se define en las reivindicaciones. Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos desvelados en el presente documento.

Intermedio 1. 3-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilato de (E)-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo



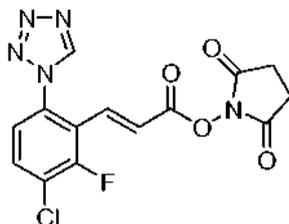
La síntesis se describió como en el Intermedio 1 en la Solicitud Internacional PCT n.º WO 2009/114677 publicada el 17/09/2009.

Intermedio 2. Ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico



La síntesis se describió como en el Intermedio 1B en la Solicitud Internacional PCT n.º WO 2009/114677 publicada el 17/09/2009.

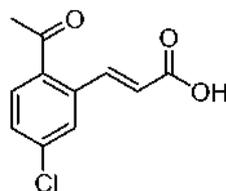
5 Intermedio 3. 2,5-Dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido (E)-3-(3-Cloro-2-fluoro-6-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico



10 Intermedio 3A. Ácido (E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrílico: La síntesis del Intermedio 3A se describió como en el Intermedio 7 en la Solicitud Internacional PCT n.º WO 2009/114677 publicada el 17/09/2009.

15 Intermedio 3. A una mezcla ligeramente turbia del Intermedio 3A (1,0 g, 3,72 mmol) en THF (18,70 ml) y DMF (1,870 ml) se le añadió 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona (0,471 g, 4,09 mmol) y DIC (0,638 ml, 4,09 mmol). La reacción se agitó a ta y un precipitado de color blanco formado a lo largo del tiempo. El sólido se recogió por filtración por succión y se lavó con MeOH, agua, MeOH, se secó al aire y se secó al vacío para dar Intermedio 3 (0,98 g, rendimiento del 72,0 %), en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 366,2 (M+H)⁺.

Intermedio 4. Ácido (E)-3-(2-acetil-5-clorofenil)acrílico

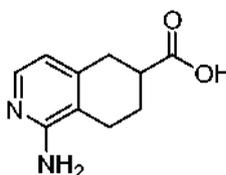


20

25 Intermedio 4A. 3-(2-Acetil-5-clorofenil)acrilato de (E)-*tert*-butilo: A una solución desgasificada de 1-(2-bromo-4-clorofenil)etanona (1,0 g, 4,28 mmol), tributilamina (2,041 ml, 8,57 mmol) y acrilato de *tert*-butilo (1,255 ml, 8,57 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron paladio sobre carbono (0,456 g, 0,428 mmol) y acetato de paladio (II) (0,096 g, 0,428 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a ta. La reacción se filtró y el sólido se aclaró con DMF. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase normal proporcionó el Intermedio 4A (0,760 g, 63 %), en forma de un aceite de color pardo. EM (IEN) m/z : 225,0 (M-C₄H₉+H)⁺.

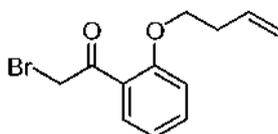
30 Intermedio 4. Una solución del Intermedio 4A (0,048 g, 0,171 mmol) en TFA al 50 %/DCM (2 ml) se agitó a ta. Después de 1 h, la reacción se concentró para dar el Intermedio 4 (0,038 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó sin purificación adicional. EM (IEN) m/z : 225,1 (M+H)⁺.

35 Intermedio 5. Ácido 1-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-6-carboxílico



40 La síntesis se describió como en el Ejemplo 147, Parte E en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0282805 publicada el 22/12/2005.

Intermedio 6. 2-Bromo-1-(2-(but-3-eniloxi)fenil)etanona



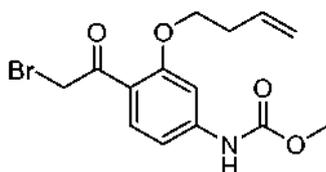
Intermedio 6A. 1-(2-But-3-eniloxi-fenil)-etanona: A una suspensión de color blanco de carbonato potásico (15,2 g, 110 mmol) en acetona (29,4 ml) se le añadieron 5-bromobut-1-eno (3,73 ml, 36,7 mmol) y 1-(2-hidroxifenil)etanona (4,42 ml, 36,7 mmol). La suspensión de color blanquecino resultante se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a ta, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre agua y EtOAc y las

5 capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio 1,12 g (15 %) del Intermedio 6A, en forma de un aceite de color púrpura oscuro. EM (IEN) *m/z*: 205,2 (M+H)⁺.

10 Intermedio 6. Una suspensión del Intermedio 6A (1,1153 g, 5,86 mmol) y bromuro de cobre (II) (2,62 g, 11,73 mmol) en EtOAc (10,47 ml) se calentó a reflujo. Después de 1 h, la suspensión se enfrió a ta, se filtró y el filtrado se concentró para dar un residuo de color verdusco-pardo. El residuo de color verdusco-pardo se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). Después, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio 0,773 g (44 %) del Intermedio 6,

15 en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 271,1 (M+H)⁺.

Intermedio 7. 4-(2-Bromoacetil)-3-(but-3-eniloxi)fenilcarbamato de metilo

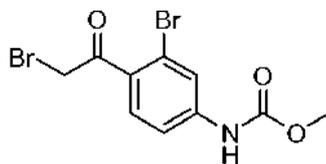


20 Intermedio 7A. 1-(4-Amino-2-(but-3-eniloxi)fenil)etanona: Una suspensión de 1-(4-amino-2-hidroxifenil)etanona (3 g, 19,85 mmol), 4-bromobut-1-eno (6,04 ml, 59,5 mmol) y K₂CO₃ (16,46 g, 119 mmol) en acetona (30 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 60 °C. Después de 18 h, se añadieron otros 2 equiv. de 4-bromobut-1-eno y la reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. Este proceso se repitió una vez más y la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase normal proporcionó 1,055 g (14,24 %) del Intermedio 7A, en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 206,0 (M+H)⁺.

30 Intermedio 7B. 4-Acetil-3-(but-3-eniloxi)fenilcarbamato de metilo: A una solución de color amarillo, transparente, enfriada (0 °C) del Intermedio 7A (1,055 g) en DCM (9,42 ml) y piridina (0,252 ml, 3,11 mmol) se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,230 ml, 2,97 mmol). La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc/bicarbonato sódico sat. y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color amarillo. El sólido se purificó por trituración a partir de DCM. El sólido se recogió a través de filtración en un embudo Buchner y se enjuagó con DCM (3 x 2 ml), se secó al aire, y se secó al vacío para dar 0,91 g de Intermedio 7B como un sólido blanco. EM (IEN) *m/z*: 264,0 (M+H)⁺.

40 Se preparó el Intermedio 7 siguiendo el procedimiento descrito en Intermedio 6, reemplazando el Intermedio 6A con el Intermedio 7B. El material se usó sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 341,9 (M+H)⁺ y 343,9 (M+2+H)⁺.

Intermedio 8. Éster metílico del ácido [3-bromo-4-(2-bromo-acetil)-fenil]-carbámico



45 Intermedio 8A. 1-(4-Amino-2-bromofenil)etanona: (Precaución, ¡peligro de posible explosión!) Una solución incolora, transparente de 1-(2-bromo-4-fluorofenil)etanona (22,8 g, 0,105 mol) en DMSO (105 ml) e hidróxido de amonio (68,2 ml, 0,526 mol) se dividió en diecinueve viales de microondas de 20 ml. Los viales se cerraron herméticamente, se sometieron a microondas a 150 °C durante 1,5 h y después se enfriaron a ta. Todas las reacciones se combinaron, se repartieron entre DCM y agua (400 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las

50 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 35 g del Intermedio 8A en forma de un aceite de color naranja. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 212,4 (M+H)⁺ y 214,4 (M+2+H)⁺.

55 Se preparó el Intermedio 8 siguiendo los procedimientos descritos en el Intermedio 7, reemplazando el Intermedio 7A con el Intermedio 8A. EM (IEN) *m/z*: 352,1 (M+H)⁺ y 354,1 (M+2+H)⁺.

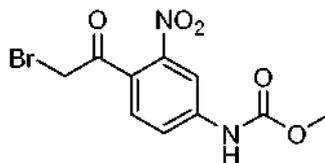
Una preparación alternativa del Intermedio 8 se destaca a continuación:

Intermedio alternativo 8A. 1-(4-Amino-2-bromofenil)etanona: A una solución del Intermedio 10C (19 g, 0,077 mol) en etanol (400 ml) se le añadió en porciones cloruro de estaño (II) (74 g, 0,39 mol). Después de la adición, la reacción se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en hidróxido sódico ac. al 10 % (200 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron para proporcionar un aceite. Se añadió éter de petróleo (25 ml) para dar una suspensión. El éter de petróleo se decantó y el sólido se suspendió en acetato de etilo al 20 %/éter de petróleo. El sólido se recogió para proporcionar 14 g del Intermedio 8A.

Intermedio alternativo 8B. Éster metílico del ácido (4-acetil-3-bromo-fenil)-carbámico: A una mezcla enfriada (10 °C) del Intermedio alternativo 8A (14 g, 0,065 mol) y base de Hunig (12,7 g, 0,098 mol) en dioxano seco (140 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (7,4 g, 0,078 m). Después de 3 h, la reacción se detuvo con agua (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por la trituración del isopropanol proporcionó 14 g del Intermedio alternativo 8B. EM (IEN) m/z : 271,7 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,50 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 7,53 - 7,56 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,14 (s, 1H).

Intermedio alternativo 8. A una solución enfriada (10 °C) del Intermedio alternativo 8B (90 g, 0,33 mol) en dioxano seco (900 ml) se le añadió gota a gota una solución de bromo (52,9 g, 0,33 mol) en dioxano (430 ml) durante 1 h. Después de 2 h, se añadió agua enfriada con hielo (500 ml) y la reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 110 g del producto en bruto. Una suspensión del producto en bruto en etanol (1 l) se calentó a 50 °C. Después de formarse una solución transparente, se añadió gota a gota agua (1,0 l) y la mezcla gradualmente se enfrió a 35 °C. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol (200 ml), se secó al aire y después se secó a 50 °C al vacío durante 30 min para producir 70 g del Intermedio alternativo 8.

Intermedio 9. 4-(2-Bromoacetil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo



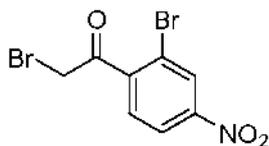
Intermedio 9A. 4-Yodo-3-nitrofenilcarbamato de metilo: A una suspensión de color amarillo enfriada (0 °C), de 4-yodo-3-nitroanilina (8,46 g, 32,0 mmol) en DCM (320 ml) y piridina (2,85 ml, 35,2 mmol) se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (2,61 ml, 33,6 mmol). La solución de color amarillo clara, transparente resultante se agitó a 0 °C. Después de 1,5 h, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de DCM (~100 ml) y después se añadió hexano (600 ml) para dar una suspensión de color amarillo. La suspensión se filtró, y el sólido se aclaró con hexano y después se secó para dar Intermedio 9A (10,3 g, 100 %), en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 321,3 (M-H)⁻.

Intermedio 9B. 4-(1-Etoxivinil)-3-nitrofenilcarbamato de metilo: Una solución del Intermedio 9A (6 g, 18,63 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (7,55 ml, 22,36 mmol) y bis(trifenilfosfina)cloruro de paladio (II) (0,654 g, 0,932 mmol) en tolueno (37,3 ml) se calentó a 110 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de un GMF de 0,45 micrómetros, aclarándose con EtOAc. El filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal dio el Intermedio 9B (3,59 g, rendimiento del 72,4 %), en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) m/z : 267,4 (M+H)⁺.

Intermedio 9. A una mezcla de color naranja, ligeramente turbia del Intermedio 9B (3,59 g, 13,48 mmol) en THF (20 ml) y agua (7 ml) se le añadió NBS (2,400 g, 13,48 mmol). La solución de color amarillo, transparente resultante se agitó a ta durante 20 min y después la reacción se repartió entre EtOAc/salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 9 (4,28 g, rendimiento del 100 %), en forma de una espuma de color amarillo. Este material se usó sin purificación adicional. EM (IEN) m/z : 317,3 (M+H)⁺, 319,3 (M+2+H)⁺.

Como alternativa, el Intermedio 9B puede hidrolizarse con HCl 1 N acuoso para dar la metil cetona que después, puede bromarse con bromuro de cobre (II) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 6.

Intermedio 10. 2-Bromo-1-(2-bromo-4-nitrofenil)etanona



5 Intermedio 10A. Ácido 2-bromo-4-nitro-benzoico: A una solución caliente (80 °C) de piridina (500 ml) y agua (1,0 l) se le añadió 4-nitro-2-bromo tolueno (100 g, 0,46 mol). La suspensión resultante se agitó hasta que se convirtió en una solución transparente. A continuación, se añadió en porciones KMnO_4 (600 g, 3,8 mol) durante 1,5 h. La reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y después se añadió hidróxido sódico ac. al 10 % (200 ml). Después de 15 min, la reacción se filtró para retirar el sólido. El sólido se aclaró con hidróxido sódico ac. al 10 % (5 x 100 ml). El filtrado se extrajo con MTBE (3 x 250 ml). La capa acuosa transparente se enfrió a 10 °C y después se acidificó con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo con MTBE (4 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 72 g del Intermedio 10A. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,28 - 8,48 (m, 1H), 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 14,1 (s a, 1H).

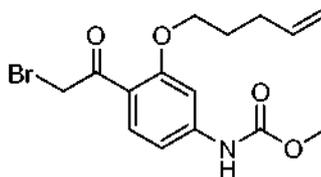
15 Intermedio 10B. Éster dietílico del ácido 2-(2-bromo-4-nitro-benzoil)-malónico: A una solución del Intermedio 10A (50 g, 0,2 mol) en tolueno (500 ml) se le añadió trietilamina (24,6 g, 0,24 mol). La reacción se enfrió a 15 °C y se añadió cloroformiato de etilo (24 g, 0,22 mol). Después de 45 min, la solución de anhídrido mezcla se enfrió a 0 °C.

20 En un matraz separado: A una suspensión de virutas de Mg (5,4 g) en éter seco (300 ml) se le añadieron etanol (3,0 ml), tetracloruro de carbono (2,0 ml) y malonato de dietilo (34 ml, 0,22 mol). La mezcla se agitó a 40 °C durante una hora para asegurar que el magnesio se había disuelto completamente. Después de que la reacción se convirtiese en una solución transparente, se añadió a la solución enfriada del anhídrido mezcla. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con ácido sulfúrico 2 N (200 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (4 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 80 g del Intermedio 10B. Este se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Intermedio 10C. 1-(2-Bromo-4-nitro-fenil)-etanaona: Una mezcla del Intermedio 10B (80 g, 0,2 mol) en ácido acético (400 ml) y ácido sulfúrico (400 ml) se agitó a 105 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a TA y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico ac. al 20 %, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 43,0 g del Intermedio 10C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,66 (s, 3H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,21 - 8,24 (dd, 1H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

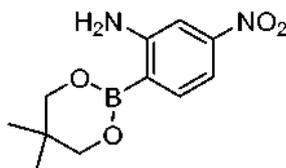
30 Intermedio 10. A una solución enfriada (10 °C) del Intermedio 10C (43 g, 0,17 mol) en dioxano seco (430 ml) se le añadió a gota a gota durante 1,5 h una solución de bromo (31 g) en dioxano (430 ml). La reacción se agitó durante 30 min y después se añadió agua enfriado con hielo (150 ml). La reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal (éter de petróleo/acetato de etilo) dio 30 g del Intermedio 10. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,46 (s, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,25 - 8,27 (dd, 1H), 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

40 Intermedio 11. 4-(2-Bromoacetil)-3-(pent-4-eniloxi)fenilcarbamato de metilo



45 Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en Intermedio 7, reemplazando 4-bromobut-1-eno con 5-bromopent-1-eno. EM (IEN) m/z : 355,9 (M+H) $^+$, 357,9 (M+2+H) $^+$.

Intermedio 12. 2-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitro-fenilamina

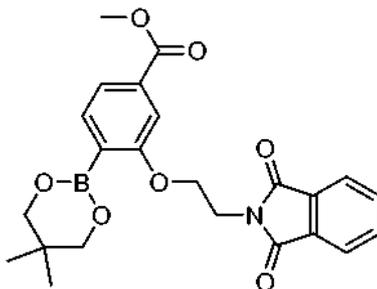


50 A un matraz secado en llama, equipado con un condensador de reflujo, que contenía 2-bromo-5-nitroanilina (10,0 g,

46,1 mmol), bis(neopentilglicolato)diboro (13,01 g, 57,6 mmol), acetato potásico (13,57 g, 138 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,941 g, 1,152 mmol) se le añadió DMSO (132 ml). La suspensión de color rojo-pardo oscuro resultante se desgasificó con argón durante 30 min. y después la reacción se calentó a 80 °C. Después de 4 h, la reacción se interrumpió y se enfrió a ta. La reacción se vertió lentamente en agua enfriada con hielo vigorosamente

5 agitada (300 ml) para dar una suspensión de color pardo. Después de agitar durante 10 min, la suspensión se filtró para recoger el sólido. El sólido se aclaró con agua (3 x 125 ml), se secó al aire y después se secó al vacío para dar un sólido de color pardo. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio 4,36 g del Intermedio 12 en forma de un sólido de color naranja. EM (IEN) *m/z*: 183,1 (M-C₅H₈+H)⁺.

10 Intermedio 13. Éster metílico del ácido 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etoxi]-benzoico

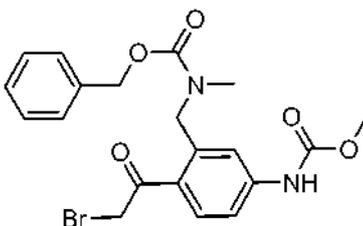


15 Intermedio 13A. Éster metílico del ácido 4-bromo-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etoxi]-benzoico: A una solución de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (2,0 g, 8,66 mmol) y 2-(2-bromoetil)isoindolin-1,3-diona (2,419 g, 9,52 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió NaH (0,866 g, 21,64 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 2 h. La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 4 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se

20 secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio el Intermedio 13A (0,36 g, rendimiento del 10,3 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 404,0/406,0 (M+H)⁺.

Se preparó el Intermedio 13 siguiendo el procedimiento descrito en Intermedio 12, reemplazando 2-bromo-5-nitroanilina con el Intermedio 13A y ejecutando la reacción en acetonitrilo a 90 °C. EM (IEN) *m/z*: 352,1 (M+H)⁺.

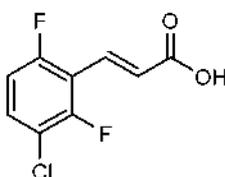
25 Intermedio 14. Éster metílico del ácido [3-[(benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-4-(2-bromo-acetil)-fenil]-carbámico



30 Intermedio 14A. 5-Amino-2-bromobencil(metil)carbamato de bencilo: A una mezcla de 2-bromo-5-nitrobencil(metil)carbamato de bencilo (3,0 g, 7,91 mmol) en MeOH (60 ml) se le añadió cloruro de amonio (2,116 g, 39,6 mmol) y zinc (2,59 g, 39,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó en argón durante 3 h. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se retiró para dar el Intermedio 14A (2,72 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color castaño claro. EM (IEN) *m/z*: 350,8 (M+H)⁺.

35 Se preparó el Intermedio 14 siguiendo los procedimientos descritos en el Intermedio 9, reemplazando 4-yodo-3-nitroanilina con el Intermedio 14A. EM (IEN) *m/z*: 449,0 (M+H)⁺.

40 Intermedio 15. Ácido (E)-3-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-acrílico



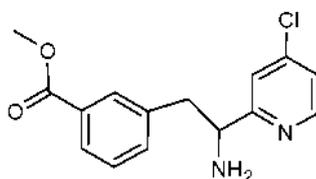
Intermedio 15A. 3-Cloro-2,6-difluorobenzaldehído: A una solución de (3-cloro-2,6-difluorofenil)metanol (1,07 g, 5,99

mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (3,05 g, 7,19 mmol). Después de 2 h, la reacción se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio el Intermedio 15A (0,94 g, rendimiento del 89 %), en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 177,1 (M+H)⁺.

5 Intermedio 15B. 3-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)acrilato de (E)-*terc*-butilo: A una solución del Intermedio 15A (0,94 g, 5,32 mmol) en THF (30 ml) se le añadieron 2-(dimetoxifosforil)acetato de *terc*-butilo (1,194 g, 5,32 mmol) y KO^tBu (0,896 g, 7,99 mmol). Después de 2 h, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase normal proporcionó el Intermedio 15B (0,866 g, rendimiento del 59,2 %), en forma de un aceite incoloro transparente. EM (IEN) *m/z*: 219,2 (M-^tBu+H)⁺.

10 Intermedio 15. A una solución del Intermedio 15B (0,866 g, 3,15 mmol) en DCM (7,0 ml) se le añadió TFA (3,0 ml, 38,9 mmol). Después de 1,5 h, la reacción se concentró y el residuo se secó *al vacío* para dar el Intermedio 15 (0,689 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 219,1 (M+H)⁺.

15 Intermedio 16. Éster metílico del ácido 3-[2-amino-2-(4-cloro-piridin-2-il)-etil]-benzoico, sal 2 TFA



20 Intermedio 16A. Cloruro de 4-cloro-piridin-2-carbonilo: A una suspensión de ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico (2,0 g, 12,8 mmol) en dicloroetano (43 ml) se le añadió cloruro de tionilo (2,8 ml, 38,5 mmol) y DMF (2-3 gotas). La suspensión se calentó a 85 °C. Después de 1 h, la solución de color amarillo, transparente resultante se enfrió a ta y se concentró. El residuo se disolvió en DCE y se concentró. Este proceso se repitió dos veces adicionales para dar un líquido de color amarillo que se cristalizó tras un periodo de reposo para dar un sólido de color amarillo.

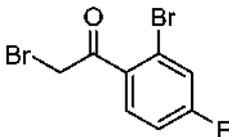
25 Intermedio 16B. Éster metílico del ácido 3-[2-(4-cloro-piridin-2-il)-2-oxo-etil]-benzoico: (Preparación del reactivo de bencil zinc) A un matraz secado en llama se le polvo de zinc (malla 100, 0,570 g, 8,73 mmol). El matraz se equipó con un condensador y el sistema se purgó con argón durante varios minutos. A continuación, se añadió THF (1,75 ml) seguido de 1,2-dibromoetano (0,075 ml, 0,87 mmol). La suspensión se calentó con una pistola de calor hasta que se observó un burbujeo suave y la reacción se dejó enfriar a ta. El proceso anterior se repitió dos veces. A continuación, se añadió TMS-Cl (0,089 ml, 0,698 mmol) y se observó una exotermia con burbujeo. Después de 2 min, la suspensión de zinc se enfrió a 0-5 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de éster metílico del ácido 3-bromometil-benzoico (1,0 g, 4,36 mmol) en THF (4,4 ml) mediante una bomba de jeringa durante 1 h y 45 min. (aproximadamente una gota cada 6-8 s) manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Siguiendo la adición, la agitación se detuvo y se dejó reposar el zinc. Después de 1,5 h, el sobrenadante se usó en la siguiente etapa.

35 A una solución enfriada (-9 °C), del Intermedio 16A (0,767 g, 4,36 mmol) en THF (4,4 ml) se le añadió gota a gota el reactivo de bencil zinc preparado anteriormente manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C durante la adición. A la solución de color naranja resultante se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,126 g, 0,109 mmol) y la temperatura de reacción se incrementó a 19 °C ero disminuyó a 0-5 °C y la reacción se mantuvo en este intervalo de temperatura. Después de 45 min, la reacción se interrumpió con HCl 1,0 M (15 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico sat., salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar un residuo de color naranja que pesaba 1,28 g. La purificación mediante cromatografía de fase normal dio 0,646 g (51 %) del Intermedio 16B, en forma de un sólido oleoso de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 290,20 (M+H)⁺ y 292,20 (M+2+H)⁺.

45 Intermedio 16. A una suspensión de color naranja-amarillo del Intermedio 16B (0,570 g, 1,97 mmol) en metanol (7,9 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,411 g, 5,91 mmol). Después de 16,5 h, la reacción se concentró y después el residuo se repartió entre EtOAc y bicarbonato sódico sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 0,536 g de la oxima, en forma de un sólido de color amarillo. A una solución enfriada (0-5 °C) de oxima en TFA (4,5 ml) se le añadió en porciones polvo de zinc (una porción cada 10 min, 0,620 g, 9,5 mmol). La reacción se dejó calentar a 15 °C y se añadió TFA adicional (4,5 ml) para facilitar el mezclado. Después de 4,5 h, la reacción se filtró para retirar el zinc, aclarando con TFA y el filtrado resultante se concentró para retirar la mayoría del TFA. La mezcla se añadió gota a gota a (0 °C) hidróxido sódico 1,0 M frío. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se filtraron para retirar la emulsión y después el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo de color naranja. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 0,409 g (39 %) del Intermedio 16, en forma de una espuma de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 291,2 (M+H)⁺ y 293,2 (M+2+H)⁺.

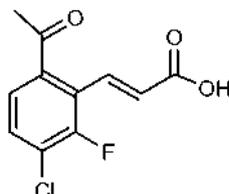
55

Intermedio 17. 2-Bromo-1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-etanona



- 5 La síntesis se describe como en el Método A-1, página 92 en la Solicitud Internacional PCT n.º WO 2005/014566 publicada el 17/02/2005.

Intermedio 18. Ácido (E)-3-(6-acetil-3-cloro-2-fluoro-fenil)-acrílico



10

Intermedio 18A. Ácido 2-bromo-4-cloro-3-fluorobenzoico: A una solución fría (-78 °C) de DIEA (4,9 ml, 48 mmol) en THF se le añadió gota a gota n-BuLi (132 ml, 2,3 equiv., solución 2,5 M). La mezcla se agitó a -30 °C durante 30 min. De nuevo, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de ácido 4-cloro-3-fluorobenzoico (25 g, 143 mmol) en THF durante 1 h. La reacción se agitó a -78 °C durante una noche. Al día siguiente se añadió una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (87 g, 267 mmol) en THF y la reacción se agitó a -78 °C durante un adicional de 2 h y después a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con Et₂O. La capa acuosa se acidificó con HCl 1,5 N y después se extrajo en EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar Intermedio 18A (30 g, 83,3 %). EM (IEN) m/z: 252,6 (M-H)⁺.

15

20

Intermedio 18B. 2-((2-Bromo-4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metileno)malonato de dietilo: A una suspensión del Intermedio 18A (14,6 g, 57 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió cloruro de tionilo (6,6 ml, 88 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se secó al vacío para dar el cloruro de ácido en forma de un sólido de color pardo claro.

25

A una suspensión enfriada (0 °C) de hidruro sódico (3,66 g (60 %), 91,5 mmol) en THF se le añadió una solución de malonato de dietilo (0,612 g, 3,82 mmol) en THF (5 ml). Después de 10 min, se añadió lentamente una solución del cloruro de ácido (16,4 g, 60 mmol) en THF (160 ml). Después de la adición, la reacción se calentó a TA. Después de 30 min, el disolvente se retiró y el residuo se trató con HCl 1,2 M frío (0 °C) (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el Intermedio 18B (20 g, 87 %) en forma de un sólido. EM (IEN) m/z: 395/397 (M+H)⁺.

30

Intermedio 18C. 1-(2-Bromo-4-cloro-3-fluorofenil)etanona: Una solución del Intermedio 18B (18,6 g, 47 mmol) en ácido acético (200 ml), H₂O (150 ml) y H₂SO₄ (2,0 ml) se agitó a 110 °C durante 4 h. La mayoría del disolvente se retiró y el residuo se diluyó con EtOAc (400 ml), se lavó con agua (5 x 20 ml), NaHCO₃ saturado, NaOH 1 N y salmuera. El disolvente se retiró para dar el Intermedio 18C (10 g, 84 %) en forma de un sólido de bajo punto de fusión. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,42 (c, J = 6,8, 6,4 Hz, 1 H), 7,24 (c, J = 6,4, 5,2 Hz, 1 H), 2,5 (s, 3H).

35

Intermedio 18D. 3-(6-Acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrilato de (E)-*tert*-butilo: A la mezcla del Intermedio 18C (50 g, 198 mmol), acrilato de *tert*-butilo (50,9 g, 397 mmol) y TEA (55 ml, 397 mmol) en DMF (500 ml) se le añadió Pd(OAc)₂ (8,9 g, 39,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante una noche. La reacción se enfrió a TA, se filtró y el filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio el Intermedio 18D (30 g, 50,8 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN) m/z: 242,7 (M+H)⁺.

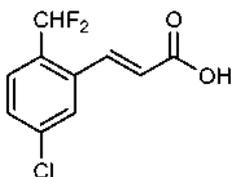
40

45

Intermedio 18. Una solución del Intermedio 18D (25 g, 84 mmol) en DCM (330 ml) y TFA (330 ml) se agitó a TA. Después de 1,5 h, el disolvente se concentró para dar el Intermedio 18 (19,5 g, 97,0) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,69 (s a, 1 H), 7,80-7,76 (m, 2 H), 7,62 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 6,30 (dd, J = 2,4, 2,0 Hz, 1 H), 2,6 (s, 3H). EM (IEN) m/z: 241 (M-H)⁺.

50

Intermedio 19. Ácido (E)-3-(5-cloro-2-(difluorometil)fenil)acrilico

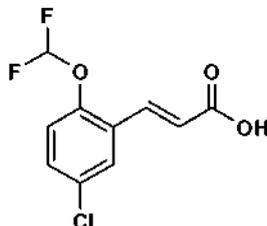


5 Intermedio 19A. 2-Bromo-4-cloro-1-(difluorometil)benzoceno: A una solución de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (1 g, 4,56 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió DAST (0,903 ml, 6,83 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar Intermedio 19A (0,88 g. rendimiento del 80 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) m/z: 261,2 (M+Na)⁺.

10 Intermedio 19B. 3-(5-Cloro-2-(difluorometil)fenil)acrilato de (E)-*terc*-butilo: A una solución del Intermedio 19A (0,88 g, 3,64 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió acrilato de *terc*-butilo (1,401 g, 10,93 mmol), TEA (1,270 ml, 9,11 mmol) y acetato de paladio (0,082 g, 0,364 mmol). La reacción se calentó a 90 °C. Después de 5 h, la reacción se enfrió a ta y después se filtró para retirar el sólido. El filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio el Intermedio 19B (232 mg, rendimiento del 22 %) en forma de un aceite de color castaño. EM (IEN) m/z: 233,1 (M-tBu)⁺.

20 Intermedio 19. Una solución del Intermedio 19B (232 mg, 0,804 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió TFA (2,0 ml, 26,0 mmol). La reacción se agitó en argón a ta. Después de 1 h, el disolvente se retiró y el residuo se secó para dar el Intermedio 19 (191 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (dt, J = 15,8, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,01 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 15,8 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ -111,67 (s, 2F). EM (IEN) m/z: 233,1 (M+H)⁺.

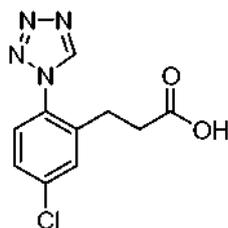
Intermedio 24. Ácido (E)-3-(5-cloro-2-difluorometoxi-fenil)-acrílico



25 Intermedio 24A. Éster *terc*-butílico del ácido (E)-3-(5-cloro-2-difluorometoxi-fenil)-acrílico: A una solución enfriada (0 °C) de *terc*-butóxido potásico (0,407 g, 3,63 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 2-(dimetoxifosforil)acetato de *terc*-butilo (0,528 ml, 2,66 mmol) y 5-cloro-2-(difluorometoxi)benzaldehído (0,50 g, 2,420 mmol). La reacción se dejó calentar a TA. Después de 4 h, la reacción se interrumpió con la adición de cloruro de amonio sat. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con cloruro de amonio sat., NaHCO₃ sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio 550 mg (74 %) del Intermedio 24A en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,77 (1 H, d, J = 16,31 Hz), 7,58 (1 H, d, J = 2,51 Hz), 7,31 (1 H, dd, J = 8,66, 2,64 Hz), 7,12 (1 H, d, J = 8,78 Hz), 6,52 (1 H, t, J=72,78 Hz) 6,40 (1 H, d, J = 16,31 Hz), 1,53 (9 H, s). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -81,11. EM (IEN) m/z: 327,0 (M+Na)⁺.

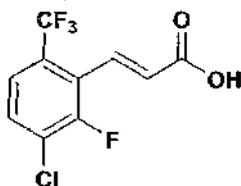
40 Intermedio 24. A una solución del Intermedio 24A (458 mg, 1,503 mmol) en DCM (4,0 ml) se le añadió TFA (2,0 ml, 26,0 mmol). La reacción se agitó en argón a TA durante 1 h. El disolvente se retiró para dar el Intermedio 24 en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 249,0 (M+H)⁺.

Intermedio 25. Ácido 3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico



45 La síntesis se describió como el Ejemplo 63A en la Solicitud Internacional PCT n.º WO 2007/070826 publicada el 21/06/2007.

Intermedio 40. Ácido (E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)acrílico

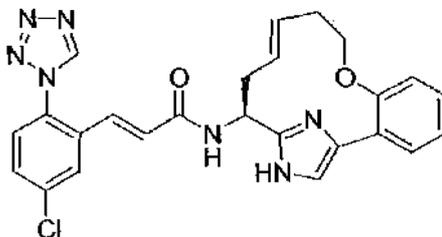


- 5 Se preparó el Intermedio 40 siguiendo los procedimientos descritos en el Intermedio 24, reemplazando 5-cloro-2-(difluorometoxi) benzaldehído con 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzaldehído. EM (IEN) m/z : 292 (M+Na)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,87 (1 H, dd, $J=16,17, 2,02$ Hz), 7,49 - 7,62 (2 H, m), 6,67 (1 H, dd, $J=16,30, 1,39$ Hz).

Ejemplo de referencia 1.

10

(E)-3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-N-(E)-(S)-8-oxa-16,18-diaza-triciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il-acrilamida, sal 1 TFA



15

1A. 2-(2-But-3-eniloxi-fenil)-2-oxo-etil éster del ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-pent-4-enoico: Una suspensión de ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico (515 mg, 2,394 mmol) e hidrogenocarbonato potásico (0,288 g, 2,87 mmol) en DMF (12,00 ml) se agitó a ta durante 20 min. Después, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió el Intermedio 6 (0,773 g, 2,87 mmol). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar a 0 °C y se añadió el Intermedio 6 (0,773 g, 2,87 mmol). La solución de color amarillo resultante se dejó calentar a ta. Después de agitar durante una noche, la reacción se enfrió a 0 °C y después se vertió en agua fría para dar una suspensión de color blanco. Después, la solución de color blanco se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 1,072 g de 1A en forma de un aceite de color amarillo. Este se usó sin purificación adicional. EM (IEN) m/z : 304,3 (M-C₅H₈O₂+H)⁺.

20

25

1B. Éster *terc*-butilico del ácido {(S)-1-[4-(2-but-3-eniloxi-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-but-3-enil}-carbámico: El compuesto 1A (1,07 g, 2,66 mmol) se disolvió en xileno (26,6 ml) y se dividió uniformemente entre dos viales de microondas de 20 ml. A continuación se añadió acetato amónico (2,047 g, 26,6 mmol) a cada vial. Los viales se calentaron en el microondas a 140 °C durante 30 min. Las soluciones de color naranja brillante resultantes se combinaron, se repartieron entre EtOAc y NaHCO₃ sat. y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo de color melocotón. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio ave 0,626 g (62 %) de 1B en forma de un sólido pegajoso de color amarillo. EM (IEN) m/z : 384,4 (M+H)⁺.

30

35

1C. Éster *terc*-butilico del ácido {(S)-1-[4-(2-but-3-eniloxi-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-but-3-enil}-carbámico: A una suspensión enfriada (0 °C) de NaH (58,7 mg, 1,468 mmol) en DMF (2,06 ml) se le añadió gota a gota una solución de 1B (536,2 mg, 1,40 mmol) en DMF (1,3 ml). La solución de color naranja resultante se dejó calentar a ta. Después de 1 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota SEMCI (0,27 ml, 1,52 mmol). La solución de color melocotón resultante se dejó calentar a ta. Después de 1 h y 45 min, la mezcla de color amarillo turbio se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua (20 ml). La reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 6 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio 462,5 mg (64 %) de 1C en forma de un aceite de color amarillo pálido. EM (IEN) m/z : 514,3 (M+H)⁺.

40

45

1D. Éster *terc*-butilico del ácido [(E)-(S)-16-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-8-oxa-16,18-diaza-triciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]-carbámico, sal 1 TFA; y 1E. Éster *terc*-butilico del ácido [(Z)-(S)-16-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-8-oxa-16,18-diaza-triciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]-carbámico, sal 1 TFA: (Matraz 1): A un RBF secado a la llama se le añadió Grubbs (II) (681 mg, 0,802 mmol). El matraz se desgasificó con argón durante varios minutos y después se añadió DCM desgasificado (10 ml) para dar una solución de color burdeos, transparente. (Matraz 2): A un RBF secado por llama separado se le añadieron 1C (412 mg, 0,802 mmol), monohidrato de TsOH (168 mg, 0,882 mmol) y DCM (779 ml). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la solución se desgasificó con argón durante 30 min. Después, la reacción se calentó a 40 °C. Después de 1 h, se añadió gota a gota la solución de Grubbs (II). Después de 1 h, la reacción se enfrió a ta y se lavó con NaHCO₃, salmuera, se secó sobre MgSO₄,

50

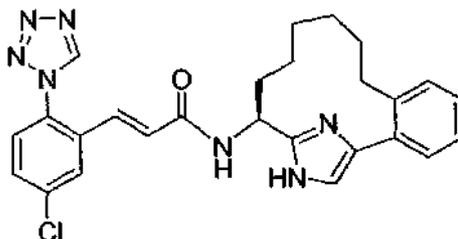
se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio un aceite de color pardo pálido. La purificación adicional mediante cromatografía de fase inversa dio 78,6 mg (20 %) de 1D (E-alqueno) en forma de un aceite de color pardo pálido y 33,2 mg (9 %) de 1E (Z-alqueno) en forma de un aceite de color pardo pálido. Para 1D: EM (IEN) m/z : 486,5 (M+H)⁺. Para 1E: EM (IEN) m/z : 486,5 (M+H)⁺.

5 1F. (E)-(S)-(8-Pxa-16,18-diaza-triciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il)amina, 2 TFA: Una solución de color amarillo de 1D (59,2 mg, 0,122 mmol) en HCl 5 M (2,50 ml, 82 mmol) y EtOH (2,44 ml) se calentó a 50 °C. Después de agitar durante una noche, la reacción se concentró para retirar EtOH y la capa acuosa restante se ajustó a pH > 10 con K₂CO₃ sat. La reacción se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo de color pardo. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 0,0246 g (42 %) de 1F en forma de un aceite incoloro, transparente. EM (IEN) m/z : 256,3 (M+H)⁺.

10 1G. Ejemplo de referencia 1: A una solución del Intermedio 1 (33,5 mg, 0,096 mmol) y 1F (24,6 mg, 0,096 mmol) en DMF (0,321 ml) se le añadió base de Hunig (0,084 ml, 0,482 mmol). Después de 45 min, se añadió agua para dar una suspensión. El sólido se recogió por filtración. La purificación por cromatografía de fase inversa dio después de la concentración y la liofilización 0,0195 g (33 %) del Ejemplo de Referencia 1 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,40 - 2,71 (m, 3 H), 2,76 - 2,88 (m, 1 H), 3,68 - 3,84 (m, 1 H), 4,21 - 4,42 (m, 1 H), 5,13 - 5,28 (m, 2 H), 5,77 - 5,91 (m, 1 H), 6,81 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 7,14 - 7,23 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1 H), 7,47 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 2 H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,54 (s, 1 H). EM (IEN) m/z : 488,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,35 min.

20 Ejemplo de referencia 2.

(E)-3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-N-(S)-16,18-diaza-triciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il-acrilamida, sal 1 TFA



2A. 2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)pent-4-enoato de (S)-2-(2-bromofenil)-2-oxoetil: A una solución incolora, transparente de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico (3,33 g, 15,47 mmol) en DMF (38,7 ml) se le añadió hidrogenocarbonato potásico (1,859 g, 18,57 mmol). La reacción se agitó durante 20 min a ta y después se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-1-(2-bromofenil)etanona (4,3 g, 15,47 mmol) en DMF (38,7 ml) y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 3 h, la reacción se enfrió a 0 °C, se vertió en agua enfriada con hielo y después se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x) y salmuera (1x), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 2A (6,37 g) en forma de un aceite de color amarillo que solidificó en el almacenamiento en el congelador. EM (IEN) m/z : 410,2 (M-H)⁻, 412,2 (M+2-H)⁻. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 2B. 1-(5-(2-Bromofenil)-1H-imidazol-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*tert*-butílico: A una solución de color amarillo transparente de 2A (6,37 g, 15,45 mmol) en xileno (155 ml) se le añadió acetato amónico (11,91 g, 155 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con un purgador Dean-Stark para retirar agua de manera azeotrópica. Después de 4 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (500 ml) y después se lavó con bicarbonato sódico sat., salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo de color pardo. La purificación mediante cromatografía en fase normal proporcionó 2B (2,768 g, 45,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 392,3 (M+H)⁺, 394,3 (M+2+H)⁺.

45 2C. 1-(4-(2-Bromofenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*tert*-butilo: A una suspensión enfriada (0 °C), de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,299 g, 7,48 mmol) en THF (10,0 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2B (2,668 g, 6,80 mmol) en THF (15,0 ml). Se observó desprendimiento de gas. El matraz que contenía 2B se aclaró con THF (2,2 ml) y después esta solución se añadió a la mezcla de reacción. La solución de color naranja resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadió gota a gota SEM-Cl (1,206 ml, 6,80 mmol). La solución de color naranja resultante se mantuvo a 0 °C. Después de 3 h, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio sat. y se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color naranja transparente. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio 2C (2,76 g, 78 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z : 522,5 (M+H)⁺, 524,5 (M+2+H)⁺.

55 2D. 1-(4-(2-(pent-4-enil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*tert*-butílico: A un vial de pared gruesa y secado a la llama se le colocaron 2C (1,085 g, 2,076 mmol), ácido pent-4-enilborónico (0,757 g, 6,64 mmol), óxido de plata (1,203 g, 5,19 mmol), carbonato potásico (1,722 g, 12,46 mmol) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,170 g, 0,208 mmol). El vial se purgó con argón durante varios minutos y después

añadió THF desgasificado (8,3 ml). El vial se cerró herméticamente con un tapón de rosca recubierto de teflón y la suspensión negra se calentó a 80 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, bicarbonato sódico sat., salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo de color naranja-pardo. La purificación mediante cromatografía en fase normal produjo un aceite incoloro, transparente que fue una mezcla de 2D y material de partida. El material se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa. Las fracciones puras se neutralizaron con bicarbonato sódico sat. y después se concentraron para retirar el disolvente orgánico. El residuo restante se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2D (0,21 g, 20 %) en forma de un aceite incoloro transparente. EM (IEN) m/z : 512,6 (M+H)⁺.

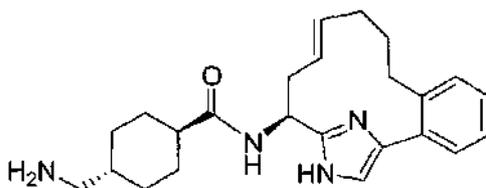
2E. Éster *terc*-butílico del ácido [(E)-(S)-16-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-16,18-diaza-triciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]-carbámico y 2F. Éster *terc*-butílico del ácido [(Z)-(S)-16-(2-trimetilsilaniletoximetil)-16,18-diaza-triciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]-carbámico:

(Matraz 1): A un matraz secado a la llama se le añadió Grubbs (II) (0,139 g, 0,164 mmol). El matraz se desgasificó con argón durante varios minutos y después se añadió DCM desgasificado (2 ml) para dar una solución de color burdeos, transparente. (Matraz 2): A un RBF secado por llama separado se le añadieron 2D (0,21 g, 0,410 mmol), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,086 g, 0,451 mmol) y DCM (420 ml). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la solución se desgasificó con argón durante 30 min. La reacción se calentó a 40 °C. Después de 1 h, se añadió gota a gota la solución de Grubbs (II). Después de 1 h, la reacción se enfrió a ta, se lavó con bicarbonato sódico sat., salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar una espuma de color pardo. La purificación por cromatografía de fase inversa dio, después de la neutralización y el tratamiento de extracción como se describe en 2D, 2E (0,09 g, 45,3 %, E-alqueno) en forma de un sólido de color amarillo y 2F (0,035 g, 17,6 %, Z-alqueno) en forma de un sólido de color amarillo. Para 2E: EM (IEN) m/z : 484,6 (M+H)⁺. Para 2F: EM (IEN) m/z : 484,6 (M+H)⁺.

2G. Éster *terc*-butílico del ácido [(S)-16-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-16,18-diaza-triciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]-carbámico: A la solución de 2E y 2F (mezcla de isómeros E/Z) (0,049 g, 0,101 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (10,78 mg, 10,13 μmol). La mezcla de reacción se agitó en un globo de H₂. Después de 2 h, la reacción se filtró a través de un filtro de microfibra de vidrio de 0,45 μm (GMF) y el Pd/C con MeOH. El filtrado se concentró para dar 2G (0,046 g, 93 %) en forma de un residuo incoloro, transparente. EM (IEN) m/z : 486,7 (M+H)⁺. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

2H. El Ejemplo de Referencia 2 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 1F, reemplazando 1D con 2G; seguido de la etapa 1G. RMN ¹H (500 MHz, 50 °C, CD₃OD) δ ppm 9,47 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 3 H), 7,32 - 7,39 (m, 2 H), 7,18 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J = 15,7, 3,6 Hz, 1 H), 4,99 - 5,04 (m, 1 H), 2,52 - 2,60 (m, 1 H), 2,40 - 2,48 (m, 1 H), 2,18 - 2,26 (m, 1 H), 1,84-1,90 (m, 1 H), 1,31 - 1,58 (m, 4 H), 1,21 - 1,29 (m, 2 H), 0,87-1,01 (m, 1 H), 0,40-0,54 (m, 1 H). EM (IEN) m/z : 488,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,78 min.

Ejemplo de referencia 3. sal 2 TFA



3A. (E)-(S)-16-(2-(2-aminoethyl)ethyl)-16,18-diaza-tricyclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-ylamine, sal 2 TFA: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 1F, reemplazando 1D con 2E. EM (IEN) m/z : 254,5 (M+H)⁺.

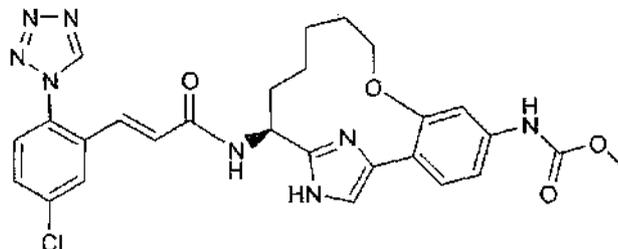
3B. Éster *terc*-butílico del ácido {4-[(E)-(S)-16-(2-(2-aminoethyl)ethyl)-16,18-diaza-tricyclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-14-il]carbamoil]-ciclohexilmetil}-carbámico: A una solución de 3A (0,014 g, 0,029 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadieron ácido (1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)ciclohexanocarboxílico (8,23 mg, 0,032 mmol), EDC (0,011 g, 0,058 mmol), HOBt (8,91 mg, 0,058 mmol) y base de Hunig (0,015 g, 0,116 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h y después se detuvo con agua para dar una suspensión. El sólido se recogió por filtración y después el sólido se aclaró con agua, se secó al aire, y después se secó en un horno de vacío (50 °C) durante 2 h para proporcionar 3B (0,010 g, 69,8 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 293,7 (M+H)⁺. El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

3C. Ejemplo de referencia 3: A una solución de 3B (0,01 g, 0,020 mmol) en DCM (0,3 ml) se le añadió TFA (0,3 ml, 3,89 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h y después se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo de Referencia 3 (0,0095 g, 73,7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, 50 °C, CD₃OD) δ ppm 7,40 - 7,45 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 2 H), 5,48 - 5,56 (m, 1 H), 5,07 - 5,15 (m, 1 H), 5,01 (dd, J = 10,4, 4,9 Hz, 1 H), 2,75 - 2,84 (m, 3 H), 2,58 - 2,66 (m, 1 H), 2,43 - 2,51 (m, 2 H), 2,35-2,45 (m, 1 H), 1,82 - 2,03 (m, 6 H), 1,44 - 1,69 (m, 4 H), 1,20 - 1,30 (m, 1 H), 1,06 - 1,18 (m, 2 H). EM (IEN) m/z : 393,6 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 3,70 min.

Ejemplo de referencia 8.

Éster metílico del ácido {(S)-14-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-8-oxa-16,18-diazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]-carbámico, sal 1 TFA

5



El Ejemplo de Referencia 8 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2A, reemplazando 2-bromo-1-(2-bromofenil)etanonona con el Intermedio 7; seguido de las etapas 2B-2C; 2E/2F-2G; 1F, reemplazando etanol con metanol y ejecutando la reacción a 75 °C; y 1G. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,48 - 7,52 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 5,14 (dd, J = 10,4, 6,0 Hz, 1 H), 3,82 - 3,88 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,67 - 3,72 (m, 1 H), 2,19 - 2,28 (m, 1 H), 1,84 - 1,99 (m, 2 H), 1,46 - 1,62 (m, 2 H), 1,35 - 1,45 (m, 1 H), 1,11 - 1,21 (m, 1 H), 0,88 - 0,99 (m, 1 H). EM (IEN) *m/z*: 562,9 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,65 min.

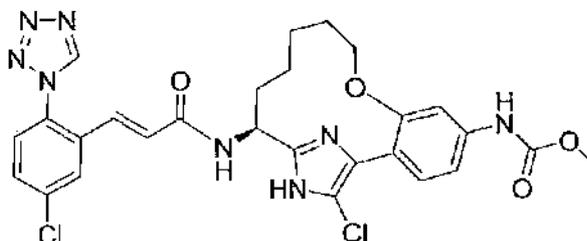
10

15

Ejemplo de referencia 9.

Éster metílico del ácido {(S)-17-aloro-14-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-8-oxa-16,18-diazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]-carbámico, sal 1 TFA

20



A una solución del Ejemplo de Referencia 8 (0,013 g, 0,019 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml)/cloroformo (0,500 ml) se le añadió base de Hunig (6,69 µl, 0,038 mmol). La reacción se agitó a ta durante 10 min, después se añadió NCS (3,08 mg, 0,023 mmol). El vial se cerró herméticamente con un tapón de rosca recubierto de teflón y la reacción se calentó a 65 °C. Después de 4 h, se añadió NCS adicional (3,08 mg, 0,023 mmol). Después de otras 2 h, la reacción se enfrió a ta y después se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó 0,0050 g (35,5 %) del Ejemplo de Referencia 9 en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,47 - 7,51 (m, 2 H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 5,05 (dd, J = 10,4, 6,0 Hz, 1 H), 3,80 - 3,85 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,64 - 3,70 (m, 1 H), 2,13 - 2,22 (m, 1 H), 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 1,49 - 1,61 (m, 2 H), 1,30 - 1,41 (m, 1 H), 1,10 - 1,20 (m, 1 H), 0,89 - 1,01 (m, 1 H). EM (IEN) *m/z*: 597,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,09 min.

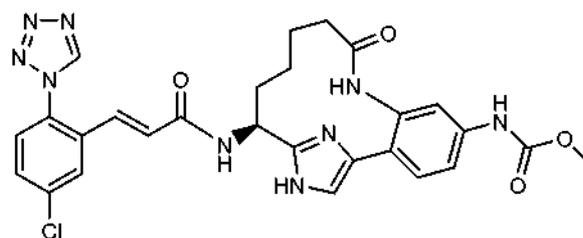
25

30

Ejemplo de referencia 10.

Éster metílico del ácido {(S)-14-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-9-oxo-8,16,18-triazatriciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]-carbámico, sal 1 TFA

40



10A. Éster metílico del ácido {3-bromo-4-[2-((S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-3H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2A, reemplazando 2-

bromo-1-(2-bromofenil)etanona con el Intermedio 8; seguido de la etapa 2B. EM (IEN) m/z : 467,1 (M+2+H)⁺.

10B. Éster metílico del ácido {3-bromo-4-[2-((S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico: (El siguiente es un procedimiento alternativo al procedimiento 2C).

A una solución enfriada (0 °C) de 10A (15 g, 32,2 mmol) en THF (77 ml) se le añadió N,N-diciclohexilmetilamina (7,52 ml, 35,5 mmol) seguido de la adición gota a gota de SEM-Cl (6,29 ml, 35,5 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se dejó calentar lentamente a ta. Después de 18 h, la suspensión de color amarillo se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico sat., salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio 12,24 g (63,8 %) de 10B en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 595,1 (M+H)⁺ y 597,2 (M+2+H)⁺.

10C. Éster metílico del ácido {3-amino-4-[2-((S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico: Un vial de paredes gruesas que contenía 10B (2 g, 3,36 mmol), yoduro de cobre (I) (0,128 g, 0,672 mmol), L-prolina (0,155 g, 1,343 mmol) y carbonato potásico (1,392 g, 10,07 mmol) en DMSO (6,72 ml) se puso al vacío y se volvió a llenar tres veces con argón. Después se añadió hidróxido de amonio ac. al 28 % (0,607 ml, 4,37 mmol). El vial se cerró herméticamente con un tapón de rosca recubierto de teflón y la reacción se calentó a 85 °C. Después de 20 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase normal proporcionó 1,05 g (58,8 %) de 10C en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 532,5 (M+H)⁺.

10C (Ruta alternativa). El compuesto 10B (1,0 g, 1,679 mmol), yoduro de cobre (I) (0,032 g, 0,168 mmol), L-prolina (0,058 g, 0,504 mmol) y azida sódica (0,131 g, 2,015 mmol) se añadieron a un tubo de presión de 35 ml. A continuación, se añadieron EtOH (2,52 ml), agua (0,839 ml) y NaOH 1 N (0,504 ml, 0,504 mmol). El recipiente de reacción se puso al vacío y se volvió a llenar tres veces con argón. El tubo de presión se cerró herméticamente con un tapón de rosca de teflón, que contenía una junta tórica de vitón, y después la reacción se calentó a 95 °C. Después de 20 h, la reacción se enfrió a ta, y se añadieron azida sódica adicional (0,131 g, 2,015 mmol), L-prolina (0,058 g, 0,504 mmol), yoduro de cobre (I) (0,032 g, 0,168 mmol), NaOH (0,504 ml, 0,504 mmol) y EtOH (2,52 ml). El recipiente se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 95 °C. Después de otras 24 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio 0,475 g (53,2 %) de 10C en forma de un sólido de color naranja. EM (IEN) m/z : 532,4 (M+H)⁺.

10D. Éster metílico del ácido {3-but-3-enoilamino-4-[2-((S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico: A una solución enfriada (-10 °C) de base de Hunig (0,300 ml, 1,715 mmol), ácido but-3-enoico (0,049 g, 0,572 mmol) y 10C (0,304 g, 0,572 mmol) en acetato de etilo (16,34 ml) se le añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) (50 % en EtOAc, 0,674 ml, 1,143 mmol). Después de 5 min, la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 h a ta, la reacción se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio 0,30 g (87 %) de 10D en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 600,3 (M+H)⁺.

10E. Éster metílico del ácido [(E)-(S)-14-*terc*-butoxicarbonilamino-9-oxo-16-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-8,16,18-triaza-triciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-5-il]-carbámico; y 10F. Éster metílico del ácido [(Z)-(S)-14-*terc*-butoxicarbonilamino-9-oxo-16-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-8,16,18-triaza-triciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,11,15(18)-hexaen-5-il]-carbámico: El Compuesto 10E, el E-alqueno y el compuesto 10F, el Z-alqueno, se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en 2E/2F, reemplazando 2D con 10D. EM (IEN) m/z : 572,2 (M+H)⁺.

10G. Éster metílico del ácido [(S)-14-*terc*-butoxicarbonilamino-9-oxo-16-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-8,16,18-triaza-triciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il]-carbámico: A una suspensión de 10E (0,25 g, 0,437 mmol) en MeOH (10 ml)/EtOAc (5 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,047 g, 0,044 mmol). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 min y después la reacción se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno (globo). Después de 24 h, la reacción se filtró a través de un GMF de 0,45 µm, aclarando con MeOH, DCM y EtOAc. El filtrado se concentró y la purificación mediante cromatografía de fase inversa proporcionó 0,220 g (88 %) de 10G, en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 574,4 (M+H)⁺.

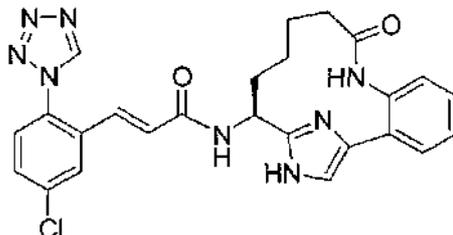
10H. Éster metílico del ácido ((S)-14-amino-9-oxo-8,16,18-triaza-triciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il)-carbámico, sal 2 HCl: Una mezcla de 10G (0,099 g, 0,173 mmol) y HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8,00 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 50 °C. Después de 2 h, la suspensión de color amarillo se enfrió a ta y después se concentró. El residuo se suspendió en MeOH (0,2 ml) y Et₂O. El sólido se recogió por filtración. El sólido se aclaró con Et₂O, se secó al aire (muy higroscópico) para proporcionar 0,053 g (73,8 %) de 10H en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 344,2 (M+H)⁺.

10I. El Ejemplo de Referencia 10 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1G, reemplazando 1F con 10H. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 2 H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 5,13 (dd, J = 10,2, 6,3 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,42 - 2,52 (m, 1 H), 2,17 - 2,29 (m, 1 H), 2,05 - 2,15 (m, 1 H), 1,96 (m, 1 H), 1,51 - 1,71 (m, 2 H), 1,36 - 1,49 (m, 1 H), 0,92 - 1,07 (m, 1 H). EM (IEN) m/z : 576,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 4,60 min.

Ejemplo de referencia 15.

(E)-3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-N-((S)-9-oxo-8,16,18-triaza-triciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-

pentaen-14-il)-acrilamida, sal 1 TFA



5 15A. Éster *terc*-butílico del ácido {(S)-1-[4-(2-nitro-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-but-3-enil}-carbámico: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2A, reemplazando 2-bromo-1-(2-bromofenil)etanona con 2-bromo-1-(2-nitrofenil)etanona; seguido de las etapas 2B, reemplazando xileno con tolueno; y 2C. EM (IEN) *m/z*: 489,4 (M+H)⁺.

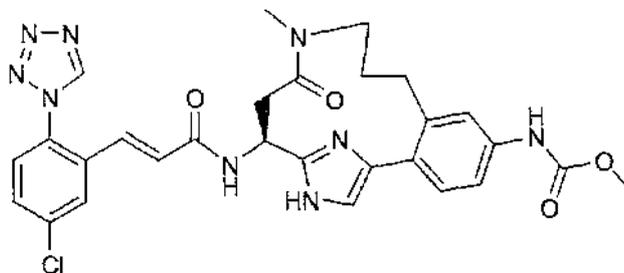
10 15B. Éster *terc*-butílico del ácido {(S)-1-[4-(2-amino-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-but-3-enil}-carbámico: A una solución de color amarillo de 15A (1,0441 g, 2,137 mmol) en MeOH (14,15 ml) se le añadieron polvo de zinc (1,397 g, 21,37 mmol) y cloruro de amonio (1,143 g, 21,37 mmol). La suspensión de color gris se agitó vigorosamente a ta. Después de 1 h, el matraz se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se calentó a 60 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a ta y se dejó agitar durante una noche. La reacción se filtró a través de un GMF de 0,45 µm, que eluyó con metanol. El filtrado se concentró para dar un sólido de color amarillo. El sólido se repartió entre EtOAc y HCl 0,5 M (ac.). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat., salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color naranja. La purificación mediante cromatografía en fase normal dio 0,818 g (83 %) de 15B en forma de una espuma de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 459,4 (M+H)⁺.

20 15C. (S)-14-Amino-8,16,18-triaza-triciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-9-ona, 2HCl: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos en la etapa 10D, reemplazando 10C con 15B; seguido de las etapas 2E/2F; 2G, reemplazando el globo de hidrógeno con hidrógeno (0,34-0,38 MPa(50-55 psi)); y 10H. EM (IEN) *m/z*: 489,4 (M+H)⁺.

25 15D. Ejemplo de referencia 15: Una suspensión del Intermedio 2 (0,074 g, 0,296 mmol), 15C (0,113 g, 0,329 mmol), EDC (0,095 g, 0,494 mmol) y HOBt (0,076 g, 0,494 mmol) en DMF (1,65 ml) y base de Hunig (0,172 ml, 0,988 mmol) se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua a la solución de color pardo para dar una suspensión. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ sat., salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 0,0964 g (47 %) del Ejemplo de Referencia 15 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,96 - 1,13 (m, 1 H), 1,37 - 1,50 (m, 1 H), 1,51 - 1,72 (m, 2 H), 1,90 - 2,01 (m, 1 H), 2,05 - 2,15 (m, 1 H), 2,18 - 2,28 (m, 1 H), 2,44 - 2,50 (m, 1 H), 5,13 (dd, J = 10,2, 6,3 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 7,8, 0,7 Hz, 1 H), 7,44 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,53 (td, J = 7,7, 1,4 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,50 (s, 1 H). EM (IEN) *m/z*: 503,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 4,72 min.

35 Ejemplo de referencia 23.

40 Éster metílico del ácido {(S)-14-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-11-metil-12-oxo-11,16,18-triaza-triciclo[13.2.1.0^{2,7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-5-il}-carbámico, sal 1 TFA



45 23A. Éster bencilico del ácido (S)-3-[4-(2-bromo-4-metoxicarbonilamino-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-3-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 2A, reemplazando ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico con 4-bencil éster del ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-succínico, reemplazando 2-bromo-1-(2-bromofenil)etanona con el Intermedio 8 y reemplazando hidrogenocarbonato potásico con carbonato potásico; seguido de las etapas 2B, reemplazando xileno con tolueno; y 10B. EM (IEN) *m/z*: 703,3, 705,3 (M+H)⁺.

23B. Éster bencilico del ácido metil-prop-2-inil-carbámico: A una solución de N-metilprop-2-in-1-amina (3,50 g,

50,6 mmol) en DCM (50 ml) se le añadieron TEA (8,47 ml, 60,8 mmol) y Cbz-Cl (7,95 ml, 55,7 mmol) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 23B (10,02 g, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite transparente. EM (IEN) *m/z*: 204,1 (M+H)⁺.

23C. Éster bencílico del ácido (S)-3-[4-{2-[3-(benciloxicarbonil-metil-amino)-prop-1-inil]-4-metoxicarbonilamino-fenil}-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1*H*-imidazol-2-il]-3-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico: A una solución de 23A (200 mg, 0,284 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron 23B (69,3 mg, 0,341 mmol), Cul (10,83 mg, 0,057 mmol), TEA (0,119 ml, 0,853 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (32,8 mg, 0,028 mmol). La reacción se purgó con argón durante 3 min y después se agitó en argón a 90 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 23C (205 mg, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido. CL-EM (IEN) *m/z*: 826,5 (M+H)⁺.

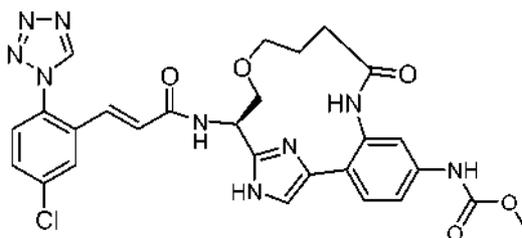
23D. Ácido (S)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(4-(4-(metoxicarbonilamino)-2-(3-(metilamino)propil)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-il)propanoico, sal TFA: Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 2G, reemplazando 2E con 23C. EM (IEN) *m/z*: 606,4 (M+H)⁺.

23E. Éster *terc*-butílico del ácido [(S)-5-metoxicarbonilamino-11-metil-12-oxo-16-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-11,16,18-triaza-triciclo[13.2.1.0^{2.7}]octadeca-1(17),2,4,6,15(18)-pentaen-14-il]-carbámico: A una solución de DMAP (23,19 mg, 0,190 mmol), DIEA (0,166 ml, 0,949 mmol) y BOP (168 mg, 0,380 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió una solución de 23D (115 mg, 0,190 mmol) en DMF (2 ml) a ta a través de una bomba de jeringa durante 1,5 h. Tras la adición, la reacción se agitó durante otros 30 min y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 23E (44 mg, rendimiento del 39,4 %) en forma de un sólido. EM (IEN) *m/z*: 588,4 (M+H)⁺.

23F. El Ejemplo de Referencia 23 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 1F, reemplazando 1D con 23E y reemplazando etanol con metanol; seguido de la etapa 1G. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, rotámeros) δ ppm 9,52 (dos singletes, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (ddd, *J* = 8,6, 6,3, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,5, 5,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 3H), 7,19 (dos dobletes, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,81 (dos dobletes, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,49 (dd, *J* = 8,7, 4,8 Hz, 1H), 4,12 (ddd, *J* = 7,3, 6,0, 3,7 Hz, 1H), 3,75 (dos singletes, 3H), 3,55 - 3,43 (m, *J* = 9,2, 7,6, 5,9 Hz, 1H), 3,00 (dos singletes, 3H), 2,81 (dd, *J* = 13,9, 4,8 Hz, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 2H), 2,48 - 2,28 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 1H), 1,64 - 1,44 (m, 1H). CL-EM (IEN) *m/z*: 590,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,328 min.

Ejemplo de referencia 52.

Éster metílico del ácido {(R)-15-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-9-oxo-13-oxa-8,17,19-triaza-triciclo[14.2.1.0^{2.7}]nonadeca-1(18),2,4,6,16(19)-pentaen-5-il]-carbámico, sal 1 TFA



52A. Éster metílico del ácido (S)-3-aliloxi-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico: Este compuesto se preparó siguiendo un procedimiento descrito en Organic Letters, 10(17):3883 (2008). A una solución de éster metílico de N-(*terc*-butoxicarbonil)-L-serina (0,781 ml, 3,85 mmol) en THF (15 ml) se añadió alil metil carbonato (0,524 ml, 4,61 mmol). La solución se purgó con N₂, seguido de la adición de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (444 mg, 0,385 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera. La capa orgánica se concentró. La purificación mediante cromatografía en fase normal proporcionó 52A (550 mg, rendimiento del 55,2 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, EDCI₃) δ ppm 5,75 - 5,94 (m, 1 H) 5,32 - 5,47 (m, 1 H) 5,11 - 5,29 (m, 2 H) 4,35 - 4,53 (m, 1 H) 3,92 - 4,03 (m, 2 H) 3,80 - 3,89 (m, 1 H) 3,76 (m, 3 H) 3,61 - 3,70 (m, 1 H) 1,46 (m, 9 H).

52B. Ácido (S)-3-aliloxi-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico: Una solución de 52A (1000 mg, 3,86 mmol) e hidróxido de litio (486 mg, 11,57 mmol) en THF, agua y MeOH se agitó a ta durante 4 h. La solución se acidificó usando HCl 5 M en agua (pH ~3). La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar 52B (0,96 g, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 146,0 (M+H-boc)⁺.

52C. 2-(2-Bromo-4-nitro-fenil)-2-oxo-etil éster del ácido (S)-3-aliloxi-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico: A una solución de 52B (0,95 g, 3,87 mmol) y el Intermedio 10 (1,376 g, 4,26 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió bicarbonato potásico (0,465 g, 4,65 mmol). Después de 1,5 h a ta, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico, después salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 52C (1,82 g, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite oleoso espeso. EM (IEN)

m/z : 389,0(M+H-boc)⁺.

52D. 2-(4-Amino-2-bromo-fenil)-2-oxo-etil éster del ácido (S)-3-aliloxi-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico: A una mezcla de 52C (1700 mg, 3,49 mmol) y hierro (3896 mg, 69,8 mmol) en etanol (15 ml) y agua (15,00 ml) se le añadió HCl conc. 12 M (0,204 ml, 2,442 mmol). La suspensión se calentó a 50° durante 2 h. La suspensión de color oscuro se filtró, se lavó con metanol y se concentró para dar 52D (1,7 g, 100 %). EM (IEN) m/z : 359,0 (M+H-boc)⁺.

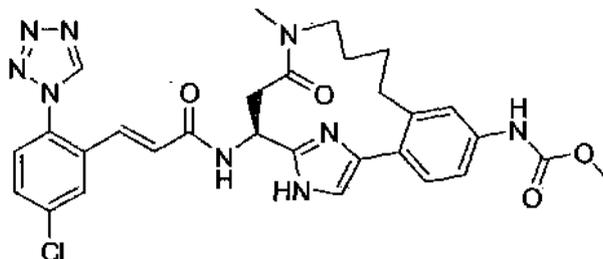
52E. 2-(2-Bromo-4-metoxicarbonilamino-fenil)-2-oxo-etil éster del ácido (S)-3-aliloxi-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico: A una solución enfriada (baño de hielo) de 52D (1670 mg, 3,65 mmol) y piridina (0,325 ml, 4,02 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió cloroformiato de metilo (0,297 ml, 3,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 52E (1,8 g, rendimiento del 96 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM (IEN) m/z : 417,1 (M+H-boc)⁺.

52F. Éster metílico del ácido {4-[2-((R)-2-aliloxi-1-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-3-amino-fenil}-carbámico: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 1B, reemplazando 1A con 52E; seguido de las etapas 10B; y 10C (alternativa). EM (IEN) m/z : 562,3 (M+H)⁺. 52G. Éster metílico del ácido {3-acriloilamino-4-[2-((R)-2-aliloxi-1-*terc*-butoxicarbonilamino-etil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico: Una solución de 52F (50 mg, 0,089 mmol) y DIEA (50 µl, 0,286 mmol) en THF (2 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de acrilóilo (10 µl, 0,123 mmol) en la solución en una porción. Después, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta. A la mezcla de reacción se añadió NaHCO₃ sat. y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar un residuo oleoso, que tiene un material similar al gel insoluble en CH₂Cl₂. La porción insoluble del residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 52G (43 mg, rendimiento del 78 %). EM (IEN) m/z : 616,4 (M+H)⁺.

52H. EL Ejemplo de Referencia 52 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2E/2F, reemplazando 2D con 52G; seguido de las etapas 2G; 10H; y 1G. RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,94 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,50 - 7,62 (m, 1 H) 7,42 (t, J = 7,91 Hz, 2 H) 7,10 (s a, 1 H) 6,60 (d, J = 15,31 Hz, 1 H) 5,22 (s a, 1 H) 4,04 - 4,18 (m, 1 H) 3,92 - 4,02 (m, 1 H) 3,78 (s, 4 H) 3,60 (d, J = 6,27 Hz, 2 H) 3,28 - 3,49 (m, 1 H) 2,81 (t, J = 7,28 Hz, 1 H) 2,34 (s, 1 H) 2,05 (d, J = 5,02 Hz, 2 H) 1,63 (s a, 1 H) 0,88 (t, J = 6,90 Hz, 2 H). EM (IEN) m/z : 592,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,16 min.

Ejemplo de referencia 72.

Éster metílico del ácido {(S)-15-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-12-metil-13-oxo-12,17,19-triazatriciclo[14.2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,16(19)-pentaen-5-il}-carbámico, sal 1 TFA



72A. Éster bencilico del ácido (S)-3-[4-(2-alil-4-metoxicarbonilamino-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-3-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico: 23A (0,30 g, 0,426 mmol), aliltributylestannano (0,282 g, 0,853 mmol), CsF (0,162 g, 1,065 mmol), Pd₂dba₃ (0,020 g, 0,021 mmol) y tri-(*terc*-butil)fosfina (0,173 g, 0,085 mmol) se añadieron junto con dioxano (10 ml). La mezcla se calentó a 90 °C en una atmósfera de argón. Después de 2,5 h, se añadieron dos equivalentes adicionales de aliltributylestannano y CsF, y una cantidad catalítica de Pd₂dba₃ y tri-(*terc*-butil)fosfina. La mezcla se agitó a 90 °C en argón durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La solución de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 72A (0,26 g, rendimiento del 92 %). EM (IEN) m/z : 665,3 (M+H)⁺.

72B. Ácido (S)-3-(4-(2-Alil-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico: Se disolvió 72A (0,26 g, 0,39 mmol) en THF (6 ml) y se añadió LiOH 2 N (2 ml). La mezcla se agitó a ta en argón durante 20 h. El disolvente se retiró y el residuo se diluyó con agua y se acidificó a pH aproximadamente 5 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 72B (0,24 g, rendimiento del 100 %). EM (IEN) m/z : 575,3 (M+H)⁺.

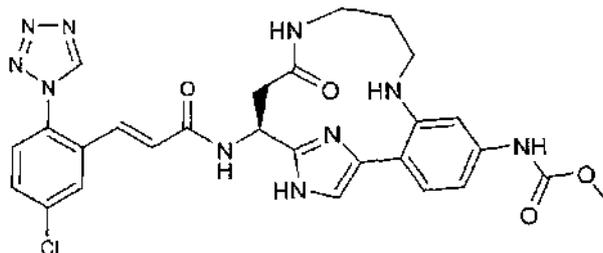
72C. Éster metílico del ácido {3-alil-4-[2-[(S)-2-(alil-metil-carbamoil)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-etil]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico: A una solución de 72B en DMF (4 ml) se le añadieron PyBOP (0,26 g, 0,47 mmol), Et₃N (0,22 ml, 1,56 mmol) y metilalilamina (0,71 g, 0,998 mmol). La mezcla se agitó a ta en argón durante 1,5 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 72C (0,16 g, rendimiento del 64 %). EM (IEN) m/z : 628,4 (M+H)⁺.

72D. EL Ejemplo de Referencia 72 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2E/2F,

- reemplazando 2D con 72C; seguido de las etapas 2G; 1F, reemplazando etanol con metanol; y 1G. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, rotámeros) δ ppm 9,52 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 14,56 y 2,26 Hz, 1H), 7,64 - 7,77 (m, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,46 (dd, J = 10,42 y 2,13 Hz, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 15,69 y 5,14 Hz, 1H), 5,67 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,75 (dos singletes, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,25(m, 1H), 2,92 (dos singletes, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,29 (m, 1H). CL-EM (IEN) m/z: 604,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TA = 6,22/6,49 min (dos isómeros rotacionales).

Ejemplo de referencia 79.

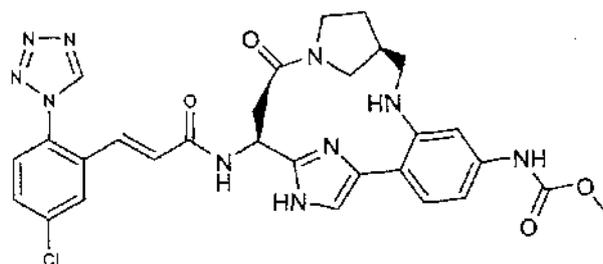
- 10 Éster metílico del ácido {(S)-15-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-13-oxo-8,12,17,19-tetraazatriciclo[14.2.1.0^{2,7}]nonadeca-1(18),2,4,6,16(19)-pentaen-5-il}-carbámico, sal 2 TFA



- 15 79A. 3-(4-(2-(3-(Benciloxycarbonilamino)propilamino)-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo: A una solución de 23A (200 mg, 0,284 mmol) en DMSO se le añadieron 3-aminopropilcarbamato de bencilo, sal HCl (83 mg, 0,341 mmol), L-prolina (6,54 mg, 0,057 mmol), CuI (5,41 mg, 0,028 mmol) y K₂CO₃ (118 mg, 0,853 mmol). La reacción se purgó con argón durante 3 min. La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a ta y después se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 79A (47 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color castaño claro. CL-EM (IEN) m/z: 831,4 (M+H)⁺.

- 20 79B. El Ejemplo de Referencia 79 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2G, reemplazando 2E con 79A; seguido de las etapas 23E;1F, reemplazando etanol con metanol; y 1G. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (1 H, s), 7,99 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,83 (1 H, s), 7,64 - 7,71 (2 H, m), 7,55 - 7,62 (2 H, m), 7,25 (1 H, dd, J = 8,53, 2,01 Hz), 7,21 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,74 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,60 (1 H, dd, J = 9,29, 4,27 Hz), 3,77 (3 H, s), 3,61 - 3,71 (1 H, m), 3,43 - 3,51 (1 H, m), 3,34 - 3,40 (2 H, m), 2,85 - 2,94 (1 H, m), 2,75 - 2,84 (1 H, m), 2,13 - 2,27 (2 H, m). CL-EM (IEN) m/z: 591,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 4,836 min.

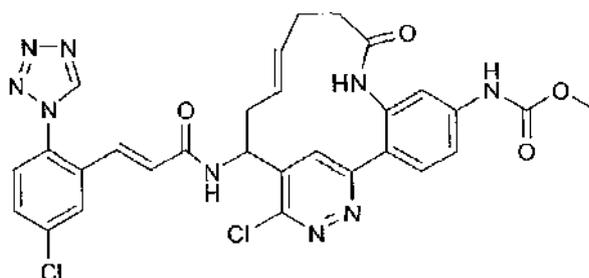
- 30 Ejemplo 86. sal 2 TFA



- 35 El Ejemplo 86 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 79A, reemplazando sal HCl de 3-aminopropilcarbamato de bencilo con 3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-bencilo; seguido de las etapas 2G; 23E;1F, reemplazando etanol con metanol; y 1G. RMN (confórmers, 400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,50 - 9,60 (1 H, m), 7,91 - 8,15 (1 H, m), 7,47 - 7,86 (4 H, m), 7,14 - 7,39 (2 H, m), 6,58 - 7,02 (2 H, m), 5,50 5,84 (1 H, m), 3,55 - 4,53 (6 H, m), 3,37 - 3,53 (2 H, m), 3,10 - 3,23 (1 H, m), 2,73 - 2,84 (1 H, m), 2,57 - 2,72 (1 H, m), 1,64 - 2,48 (2 H, m), 1,21 - 1,46 (1 H, m). CL-EM (IEN) m/z: 617,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,481 min.

- 40 Ejemplo de referencia 89.

- 45 Éster metílico del ácido {(E)-17-cloro-15-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-9-oxo-8,18,19-triazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]jicosa-1(20),2,4,6,12,16,18-heptaen-5-il}-carbámico



89A. 1-(3,6-Dicloropiridazin-4-il)but-3-enilcarbamato de *tert*-butilo: A una solución enfriada (-78 °C) de (3,6-dicloropiridazin-4-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (3,28 g, 11,79 mmol) preparada siguiendo un procedimiento bibliográfico (Cowden, C.J., Org. Lett., 4497-4499 (2003)) en THF (15 ml) se le añadió TMEDA (1,780 ml, 11,79 mmol). Después, se añadió gota a gota *sec*-butillitio (1,4 M en ciclohexano, 21,06 ml, 29,5 mmol) a -78 °C. La reacción se calentó a -40 °C durante 30 min, antes de enfriarse a -78 °C. Se añadió bromuro de alilo (1,496 ml, 17,69 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó en argón a -78 °C durante 30 min y después se detuvo con una solución de NH₄Cl. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 89A (1,49 g, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido. CL-EM (IEN) *m/z*: 318,1 (M+H)⁺.

89B. 1-(6-(2-Amino-4-nitrofenil)-3-cloropiridazin-4-il)but-3-enilcarbamato de *tert*-butilo: Un matraz que contenía 89A (1,49 g, 4,68 mmol), 2-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-5-nitroanilina (1,756 g, 7,02 mmol) y Cs₂CO₃ (3,81 g, 11,71 mmol) se purgó con argón. A este se le añadieron dioxano (40 ml), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina (0,204 g, 0,702 mmol) y Pd₂dba₃ (0,429 g, 0,468 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se retiró para dar un sólido de color oscuro. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 89B (0,66 g, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro. CL-EM (IEN) *m/z*: 420,2 (M+H)⁺.

89C. 1-(3-Cloro-6-(4-nitro-2-pent-4-enamidofenil)piridazin-4-il)but-3-enilcarbamato de *tert*-butilo: A una solución de 89B (0,66 g, 1,572 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron TEA (0,438 ml, 3,14 mmol) y cloruro de pent-4-enoilo (0,208 ml, 1,886 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 89C (0,79 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color pardo. CL-EM (IEN) *m/z*: 502,2 (M+H)⁺.

89D. 1-(6-(4-Amino-2-pent-4-enamidofenil)-3-cloropiridazin-4-il)but-3-enilcarbamato de *tert*-butilo: A una solución de 89C (0,79 g, 1,574 mmol) en metanol (30 ml) se le añadieron polvo de zinc (0,515 g, 7,87 mmol) y cloruro de amonio (0,842 g, 15,74 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a ta durante 4 h. El sólido se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró para dar 89D (0,74 g, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro. CL-EM (IEN) *m/z*: 472,4 (M+H)⁺.

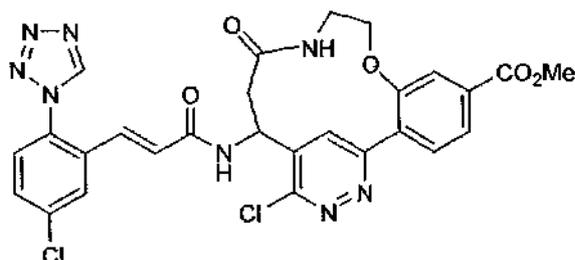
89E. Éster metílico del ácido {4-[5-(1-*tert*-butoxicarbonilamino-but-3-enil)-6-cloro-piridazin-3-il]-3-pent-4-enoilamino-fenil}-carbámico: A una solución de 89D (0,74 g, 1,568 mmol) en DCM (20 ml) y DMF (2 ml) (para hacerlo más soluble) se le añadieron piridina (0,254 ml, 3,14 mmol) y cloroformiato de metilo (0,121 ml, 1,568 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 30 min. Se añadió agua para detener la reacción. La mayoría del DCM se evaporó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 89E (501 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color pardo. CL-EM (IEN) *m/z*: 530,3⁺.

89F. Éster *tert*-butilico del ácido ((E)-17-cloro-5-metoxicarbonilamino-9-oxo-8,18,19-triazatriciclo[14.3.1.0^{2,7}]jicosa-1(20),2,4,6,12,16,18-heptaen-15-il)-carbámico: A una solución de 89E (350 mg, 0,660 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió Grubbs (II) (168 mg, 0,198 mmol) a ta. La solución se purgó con argón durante 3 min y después se agitó en argón a reflujo durante 1 h. El disolvente se retiró. El residuo se disolvió en EtOAc, que se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color oscuro. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 89F (185 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido de color pardo. CL-EM (IEN) *m/z*: 502,3 (M+H)⁺.

89G. El Ejemplo de Referencia 89 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 3C, reemplazando 3B con 89F; seguido de la etapa 1G. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 9,48 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 14,0, 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,34 - 5,11 (m, 2H), 4,58 - 4,36 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,10 - 2,96 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 1H), 2,19 (dd, *J* = 17,9, 11,0 Hz, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H). CL-EM (IEN) *m/z*: 634,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,596 min.

Ejemplo de referencia 94.

55 Éster metílico del ácido 16-cloro-14-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-12-oxo-8-oxa-11,17,18-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carboxílico



94A. Éster metílico del ácido 4-[5-(2-benciloxycarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-6-cloro-piridazin-3-il]-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etoxi]-benzoico: A una solución de 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(3,6-dicloropiridazin-4-il)propanoato de bencilo (200 mg, 0,469 mmol) preparado siguiendo un procedimiento bibliográfico (Cowden, C.J., Org. Lett., 4497-4499 (2003)) en dioxano (10 ml) se le añadieron el Intermedio 13 (308 mg, 0,704 mmol), Cs₂CO₃ (382 mg, 1,173 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina (13,61 mg, 0,047 mmol). La solución se purgó con argón durante 2 min y después se añadió Pd₂dba₃ (21,48 mg, 0,023 mmol). La reacción se agitó en argón a 90 °C durante 2 h. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se retiró. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 94A (128 mg, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (IEN) *m/z*: 715,2 (M+H)⁺.

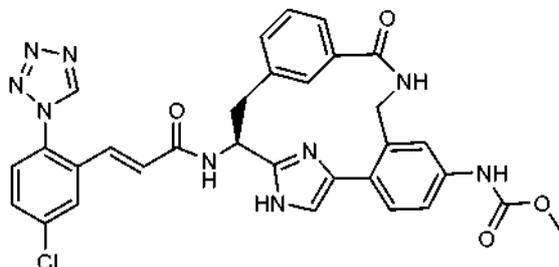
94B. Éster metílico del ácido 4-[5-(1-*tert*-butoxicarbonilamino-2-carboxi-etil)-6-cloro-piridazin-3-il]-3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etoxi]-benzoico: A una solución de 94A (128 mg, 0,179 mmol) en MeOH (5 ml) y acetato de etilo (5 ml) (más soluble en EtOAc) se le añadió una cantidad catalítica de Pd al 10 %/C. La reacción se agitó en un globo de hidrógeno a ta durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se retiró para dar 94B (102 mg, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (IEN) *m/z*: 625,2 (M+H)⁺.

94C. Éster metílico del ácido 3-(2-amino-etoxi)-4-[5-(1-*tert*-butoxicarbonilamino-2-carboxi-etil)-6-cloro-piridazin-3-il]-benzoico, sal TFA: A una solución de 94B (102 mg, 0,163 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió hidrazina (0,1 ml, 3,19 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a reflujo durante 30 min. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 94C (25 mg, rendimiento del 25,2 %) en forma de un sólido. CL-EM (IEN) *m/z*: 495,1 (M+H)⁺.

94D. Éster metílico del ácido 14-*tert*-butoxicarbonilamino-16-cloro-12-oxo-8-oxa-11,17,18-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaeno-5-carboxílico: A una solución de reactivo de BOP (36,3 mg, 0,082 mmol), DIEA (0,036 ml, 0,205 mmol) y DMAP (5,02 mg, 0,041 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió una solución de 94C (25 mg, 0,041 mmol) en DMF (2,0 ml) a través de una bomba de jeringa durante 2 h a ta. Tras la adición, la reacción se agitó durante otros 30 min y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 94D (3,0 mg, rendimiento del 15,32 %) en forma de un sólido de color castaño. CL-EM (IEN) *m/z*: 477,1 (M+H)⁺.

94E. El Ejemplo de Referencia 94 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 3C, reemplazando 3B con 94D; seguido de la etapa 1G. RMN ¹H (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 9,84 (1 H, s), 8,80 (1 H, d, J = 8,03 Hz), 8,33 (1 H, s), 8,19 - 8,28 (1 H, m), 8,11 (1 H, s), 7,83 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,73 - 7,80 (4 H, m), 7,00 - 7,09 (1 H, m), 6,90 - 6,99 (1 H, m), 5,47 - 5,63 (1 H, m), 4,24 (2 H, dd, J = 5,65, 1,88 Hz), 3,94 (3 H, s), 3,61 (2 H, t, J = 5,90 Hz), 3,03 - 3,14 (2 H, m). CL-EM (IEN) *m/z*: 609,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,620 min.

35 Ejemplo 97. sal 1 TFA



97A. 3-(2-(4-(2-Bromo-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)benzoato de (S)-metilo: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 2A, reemplazando ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico con (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(3-(metoxicarbonil)fenil)propanoico y reemplazando 2-bromo-1-(2-bromofenil)etanona con el Intermedio 8; y 2B. EM (IEN) *m/z*: 573,0 (M+H)⁺.

97B. 3-(2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-2-(4-(2-ciano-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)benzoato de (S)-metilo: A un vial de microondas de 20 ml se le añadió 97A (500 mg, 0,872 mmol), dicianozinc (205 mg, 1,744 mmol) y DMF (7 ml). La mezcla (suspensión) se desgasificó durante 5 min, y se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (101 mg, 0,087 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un horno microondas a 140 °C durante 7 min. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y después se lavó con hidróxido de amonio 2 M, agua y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante

cromatografía en fase normal para dar un sólido de color amarillo pálido (297 mg, rendimiento del 65,6 %). EM (IEN) m/z : 520,0 (M+H)⁺.

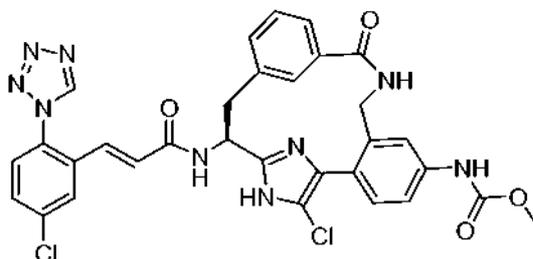
97C. Ácido (S)-3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(4-(2-ciano-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)benzoico: Una solución de hidróxido de litio (21,76 mg, 0,908 mmol) en 1 ml de agua se añadió a una solución de 97B (118 mg, 0,227 mmol) en THF (2,5 ml) a ta. La solución incolora cambió a una solución turbia y ligera después de la adición de la base. Después de 2 h, se añadió más LiOH (21,76 mg, 0,908 mmol en 1 ml de H₂O). La mezcla se agitó durante otras 5 h. El THF se retiró y el residuo se diluyó con EtOAc (20 ml). Se añadió HCl 1 N (1,476 ml, 1,476 mmol) a la mezcla con agitación vigorosa. Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se concentraron y se secaron *al vacío* para dar un sólido de color amarillo pálido (116 mg, 100 %). EM (IEN) m/z : 506,1 (M+H)⁺.

97D. Ácido (S)-3-(2-(4-(2-(aminometil)-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)benzoico: Se disolvió 97C (115 mg, 0,227 mmol) en agua y NH₄OH (2:1; 12 ml). A esto se le añadió una cantidad catalítica de Ni Raney. La mezcla se puso en un aparato de hidrogenación a 0,38 MPa (55 psi) durante 48 h. El catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró para dar un sólido de color blanco (116 mg, rendimiento del 100 %). EM (IEN) m/z : 510,1 (M+H)⁺.

97E. A una solución de BOP (0,195 g, 0,440 mmol) y DMAP (0,108 g, 0,880 mmol) en DCM (30 ml) y DMF (3,00 ml) a ta se le añadió una solución de 97D (0,112 g, 0,22 mmol) y DIPEA (0,115 ml, 0,660 mmol) en DMF (7 ml) a través de una bomba de jeringa durante 7,5 h. A la mezcla se le añadió HCl 0,5 N (30 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado (0,120 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 492,0 (M+H)⁺.

97F. El Ejemplo 97 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 3C, reemplazando 3B con 97E; seguido de la etapa 1G. RMN ¹H (400 Hz, MeOH-d₄) δ ppm 9,58 - 9,50 (2 H, m), 8,00 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,69 (2 H, dd, J = 8,53, 2,26 Hz), 7,52 - 7,64 (5 H, m), 7,46 - 7,34 (3 H, m), 7,15 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,81 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,85 (1 H, s), 4,93 (1 H, m), 4,14 - 4,02 (2 H, m), 3,76 (3 H, s), 3,48 - 3,57 (1 H, m), 3,35 (1 H, td, J = 3,14, 1,25 Hz). EM (IEN) m/z : 624,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 4,85 min.

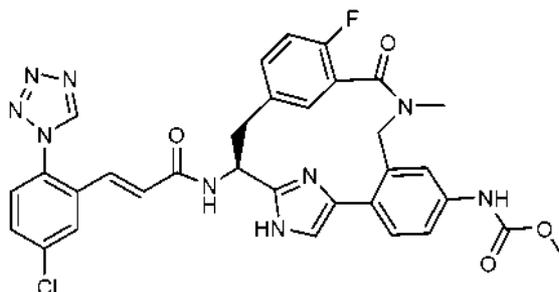
30 Ejemplo 98. sal 1 TFA



98A. A una solución de 97E (15 mg, 0,025 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) se le añadió NCS (3,97 mg, 0,030 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0-10 °C y se añadió TEA (5,18 µl, 0,037 mmol). El color de la reacción cambió de una solución incolora a pardo-amarillo claro tras la adición de la base. La reacción se completó en 10 min. La mezcla se concentró y se purificó a través de cromatografía de fase normal para dar el 98A (5,5 mg, rendimiento del 42,2 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) m/z : 526,2 (M+H)⁺.

98B. El Ejemplo 98 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 3C, reemplazando 3B con 98A; seguido de la etapa 1G. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 9,53 (1 H, s), 9,45 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,67 (1 H, dd, J = 8,53, 2,26 Hz), 7,58 (3 H, d, J = 8,53 Hz), 7,41 - 7,51 (3 H, m), 7,31 (2 H, s), 7,14 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,83 (1 H, d, J = 15,81 Hz), 5,82 (1 H, s), 4,85-4,89 (1 H, m), 3,93-4,03 (2 H, m), 3,75 (3 H, s), 3,15 - 3,27 (2 H, m). EM (IEN) m/z : 658,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,97 min.

45 Ejemplo 99. sal 1 TFA



99A. 2-Fluoro-5-formilbenzoato de metilo: A una solución de ácido 2-fluoro-5-formilbenzoico (1,0 g, 5,65 mmol) en tolueno (27 ml) y MeOH (9,14 ml, 226 mmol) se le añadió gota a gota (diazometil)trimetilsilano (4,24 ml, 8,48 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó en argón a ta durante 50 min. El disolvente se retiró para dar un sólido de color blanco (1,05 g, rendimiento del 100 %). EM (IEN) m/z : 183,1 (M+H)⁺.

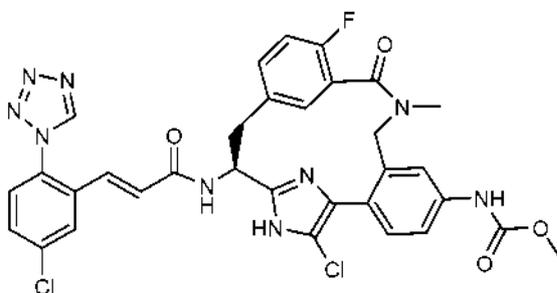
99B. 5-(2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-metoxi-3-oxoprop-1-enil)-2-fluorobenzoato de (E)-metilo: A una mezcla de 99A (1,05 g, 6,04 mmol) y 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (1,984 g, 6,34 mmol) se le añadió DCM (30,2 ml). Se enfrió a 0 °C y se añadió DBU (1,183 ml, 7,85 mmol). La mezcla se calentó hasta ta, y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con NH₄Cl ac. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se secó *al vacío* para dar el producto deseado (2,3 g, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z : 254,2 (M-Boc+H)⁺.

99C. 5-(2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-metoxi-3-oxopropil)-2-fluorobenzoato de (S)-metilo: Se disolvió 99B (2,3 g, 6,04 mmol) en MeOH (30,2 ml) y se añadió trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis ((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benzeno(ciclooctadien)rodio (I) (0,153 g, 0,211 mmol). La mezcla de reacción se puso en un aparato de hidrogenación de 0,34 MPa (50 psi) durante 48 h. El disolvente se retiró para dar un aceite de color pardo claro que se usó directamente en la siguiente etapa (2,4 g, rendimiento del 100 %). EM (IEN) m/z : 256,1 (M-Boc+H)⁺.

99D. Ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluoro-3-(metoxicarbonil)fenil)propanoico: Una mezcla de 99C (1,5 g, 3,80 mmol), MeOH (7 ml), carbonato potásico (0,788 g, 5,70 mmol) y agua (7,00 ml) se calentó a reflujo durante 3,5 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM. La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado a pH 2 y se extrajo con EtOAc. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se secó *al vacío* para dar 99D (910 mg, rendimiento del 59,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 242,1 (M-Boc+H)⁺.

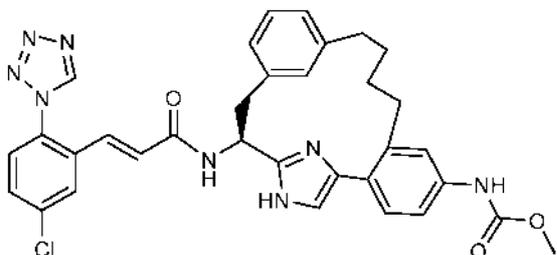
99E. El Ejemplo 99 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2A, reemplazando ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico con 99D y reemplazando 2-bromo-1-(2-bromofenil)etanona con el Intermedio 14; seguido de las etapas 2B; 2G; 97E; 3C; y 1G. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 9,52 (s, 1 H) 8,01 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 3 H) 7,53 - 7,63 (m, 4 H) 7,30 (t, J = 8,91 Hz, 2 H) 7,16 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,80 (m, 1 H) 4,51 (d, J = 14,05 Hz, 1 H) 4,09 (d, J = 14,05 Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,35 (dt, J = 3,26, 1,63 Hz, 1 H) 3,16 - 3,26 (m, 1 H) 2,76 (s, 3 H). EM (IEN) m/z : 656,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,53 min.

Ejemplo 100. sal 1 TFA



El Ejemplo 100 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 98A, reemplazando TEA con DIPEA y reemplazando 97E con el Ejemplo 99. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 9,50 - 9,56 (m, 1 H) 8,02 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,64 - 7,70 (m, 3 H) 7,58 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,17 - 7,27 (m, 2 H) 7,13 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,81 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,87 (dd, J = 6,27, 1,76 Hz, 1 H) 4,67 (dd, J = 12,05, 4,52 Hz, 1 H) 4,53 (d, J = 13,80 Hz, 1 H) 3,97 (d, J = 13,80 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,33 - 3,38 (m, 1 H) 3,13 (t, J = 12,05 Hz, 1 H) 2,77 (s, 3 H). EM (IEN) m/z : 690,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,76 min.

Ejemplo 101. sal 1 TFA



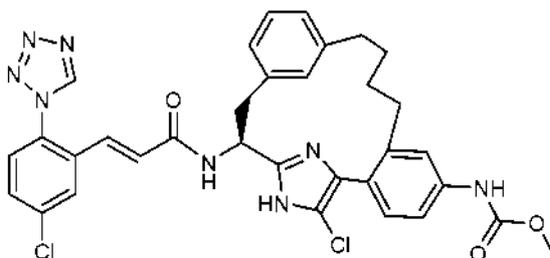
101A. Éster metílico del ácido {3-bromo-4-[2-[(S)-2-(3-bromo-fenil)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil]-1-(2-

trimetilsilaniletoximetil)-1*H*-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2A, reemplazando ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico con ácido (S)-3-(3-bromo-fenil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico y reemplazando 2-promo-1-(2-bromofenil)etanona con el Intermedio 8; seguido de las etapas 2B; y 1C. EM (IEN) *m/z*: 725,0 (M+H)⁺.

101B. Éster metílico del ácido {3-alil-4-[2-[(S)-2-(3-alil-fenil)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-etil]-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1*H*-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico: A un vial para microondas de 5 ml se le puso 101A (110 mg, 0,152 mmol), 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (255 mg, 1,518 mmol), THF (1,5 ml), carbonato potásico (420 mg, 3,04 mmol), agua (1,2 ml) y aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (24,80 mg, 0,030 mmol). El vial se purgó con argón durante varios minutos y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó en un horno microondas a 120 °C durante 12 min. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 101B (30 mg, rendimiento del 30,5 %) en forma de un aceite de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 647,3 (M+H)⁺.

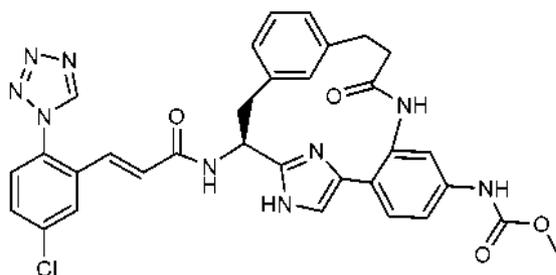
101C. El Ejemplo 101 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2E/2F, reemplazando 2D con 101B; seguido de las etapas 2G; 1F, reemplazando etanol con metanol como disolvente; y 1G. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,53 (1 H, s), 8,01 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,70 (1 H, dd, J = 8,53, 2,26 Hz), 7,59 - 7,62 (1 H, m), 7,41 (1 H, s), 7,39 (1 H, s), 7,35 (1 H, dd, J = 8,28, 2,26 Hz), 7,24 - 7,31 (2 H, m), 7,18 (1 H, d, J = 10,29 Hz), 7,15 (1 H, d, J = 3,01 Hz), 7,08 (1 H, d, J = 7,53 Hz), 6,79 (1 H, d, J = 15,81 Hz), 6,46 (1 H, s), 5,10 (1 H, dd, J = 11,80, 4,77 Hz), 3,73 (3 H, s), 3,52 (1 H, dd, J = 12,67, 4,89 Hz), 3,10 - 3,17 (1 H, m), 2,51 - 2,63 (3 H, m), 2,36 (1 H, s), 1,73 (2 H, s), 1,22 (1 H, s), 0,96 (1 H, s). EM (IEN) *m/z*: 623,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,99 min.

20 Ejemplo 102. sal 1 TFA



El Ejemplo 102 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 98A, reemplazando TEA con DIPEA y reemplazando 97E con el Ejemplo 101. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 9,54 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,65 - 7,70 (1 H, m), 7,57-7,61 (1 H, m), 7,35 (1 H, d, J = 1,51 Hz), 7,29 (1 H, dd, J = 8,16, 2,13 Hz), 7,23 (1 H, t, J = 7,53 Hz), 7,18 (1 H, d, J = 4,52 Hz), 7,14 - 7,16 (1 H, m), 7,06 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,02 (1 H, d, J = 7,53 Hz), 6,81 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,39 (1 H, s), 4,92 - 4,98 (1 H, m), 3,73 (3 H, s), 3,25 - 3,28 (1 H, m), 3,08 - 3,15 (1 H, m), 2,54 - 2,65 (2 H, m), 2,51 (1 H, m), 2,30 (1 H, m), 1,76 (2 H, m), 1,20 (1 H, m), 0,96 (1 H, m). EM (IEN) *m/z*: 657,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,39 min.

35 Ejemplo 103. sal 1 TFA

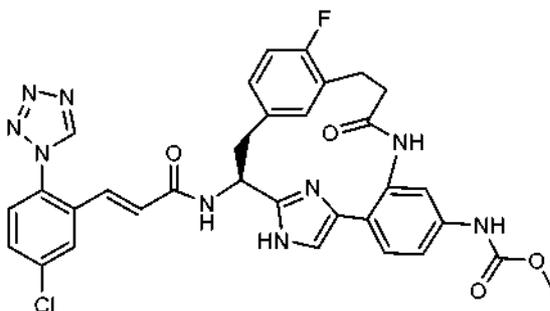


103A. Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-2-(3-bromo-fenil)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-etil]-1*H*-imidazol-4-il]-3-nitro-fenil)-carbámico: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2A, reemplazando ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico con ácido (S)-3-(3-bromo-fenil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico y reemplazando 2-bromo-1-(2-bromofenil)etanona con el Intermedio 9; seguido de la etapa 2B. EM (IEN) *m/z*: 560,0 (M+H)⁺.

103B. 3-(3-(2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-2-(4-(4-(metoxycarbonilamino)-2-nitrofenil)-1*H*-imidazol-2-il)etil)fenil)acrilato de (S,E)-metilo: Una mezcla de 103A (180 mg, 0,321 mmol), acrilato de metilo (0,087 ml, 0,964 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (39,1 mg, 0,128 mmol), diacetoxipaladio (21,63 mg, 0,096 mmol) y DIEA (0,196 ml, 1,124 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se desgasificó y se purgó con argón. Se puso en un horno microondas a 150 °C durante 9 min. El catalizador se retiró por filtración y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 103B en forma de un aceite de color naranja (130 mg, rendimiento del 71,6 %). EM (IEN) *m/z*: 566,1 (M+H)⁺.

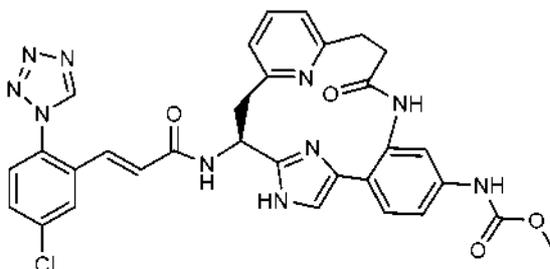
103C. El Ejemplo 103 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2G, reemplazando 2E con 103B, reemplazando metanol con THF y reemplazando el globo de hidrógeno con hidrógeno (0,38 MPa (55 psi)); seguido de las etapas 97C; 97E usando la adición de la bomba de jeringa durante 4 h; 3C; y 1G. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (s, 1 H) 7,99 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,66 - 7,71 (m, 1 H) 7,58 - 7,61 (m, 1 H) 7,56 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 3 H) 7,23 - 7,27 (m, 2 H) 7,12 - 7,18 (m, 2 H) 6,76 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,53 (s, 1 H) 5,08 (dd, J = 11,54, 4,52 Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,43 - 3,49 (m, 1 H) 3,07 - 3,15 (m, 1 H) 2,88 - 2,94 (m, 1 H) 2,82 - 2,87 (m, 1 H) 2,70 - 2,82 (m, 1 H) 2,47 - 2,55 (m, 1 H). EM (IEN) m/z: 638,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,59 min.

10 **Ejemplo 104. sal 1 TFA**



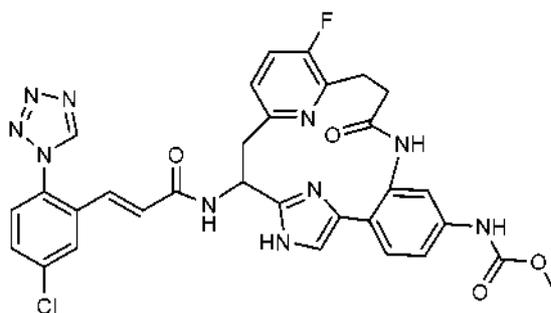
15 El Ejemplo 104 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2A, reemplazando ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico con ácido (S)-3-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico y reemplazando 2-promo-1-(2-bromofenil)etanona con el Intermedio 9; seguido de las etapas 2B; 103B; 2G, reemplazando metanol con THF y reemplazando el globo de hidrógeno con hidrógeno (0,38 MPa (55 psi)); 97C; 97E usando la adición de la bomba de jeringa durante 4 h; 3C; y 1G. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (s, 1 H) 7,99 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,58 - 7,62 (m, 1 H) 7,54 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,33 - 7,38 (m, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 3 H) 7,07 - 7,17 (m, 2 H) 6,75 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,56 (dd, J = 7,03, 2,26 Hz, 1 H) 5,06 (dd, J = 11,67, 4,89 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,42 - 3,49 (m, 1 H) 2,90 - 3,25 (m, 2 H) 2,71-2,82 (ddd, J = 15,50, 7,72, 2,38 Hz, 2 H) 2,54 (ddd, J = 15,37, 10,85, 2,38 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z: 656,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,69 min.

25 **Ejemplo 105. sal 2 TFA**



30 El Ejemplo 105 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2A, reemplazando ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico con ácido (S)-3-(6-bromo-piridin-2-il)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico y reemplazando 2-bromo-1-(2-bromofenil)etanona con el Intermedio 9; seguido de las etapas 2B; 103B; 2G, reemplazando metanol con THF y reemplazando el globo de hidrógeno con hidrógeno (0,38 MPa (55 psi)); 97C; 97E usando la adición de la bomba de jeringa durante 4 h; 3C; y 1G. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,42 (s, 1 H) 7,87 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,48 - 7,59 (m, 4 H) 7,20 - 7,27 (m, 2 H) 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 7,04 - 7,07 (m, 1 H) 6,62 (d, J = 15,56 Hz, 1H) 5,46 (dd, J = 10,79, 4,77 Hz, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 3,50 - 3,59 (m, 1 H) 3,36 - 3,44 (m, 1 H) 3,02 - 3,09 (m, 1 H) 2,98 (dd, J = 8,03, 2,51 Hz, 1 H) 2,83 - 2,93 (m, 1 H) 2,66 - 2,75 (m, 1 H). EM (IEN) m/z: 639,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 4,75 min.

40 **Ejemplo 106. sal 2 TFA**



106A. 2-Acetamido-2-((6-bromo-5-fluoropiridin-2-il)metil)malonato de dietilo: Se añadieron juntos 2-bromo-3-fluoro-6-metilpiridina (2,24 g, 11,79 mmol), NBS(2,34 g, 13,15 mmol), CCl₄ (40 ml) y AIBN (0,10 g, 0,609 mmol) y se calentó a reflujo en argón durante 4,5 h. El CCl₄ se retiró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 2-bromo-6-(bromometil)-3-fluoropiridina que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (IEN) *m/z*: 269,9 (M+H)⁺. Se puso NaH (0,707 g de dispersión al 60 %, 17,69 mmol) en un matraz de tres bocas con 15 ml de DMF. Se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de 2-acetamidomalonato de dietilo (3,59 g, 11,79 mmol) en 15 ml de DMF a través de un embudo adicional. Se formó una espuma de color blanco y la mezcla se agitó en el baño enfriado con hielo durante 20 minutos después de la adición. Una solución de 2-bromo-6-(bromometil)-3-fluoropiridina en 10 ml de DMF se añadió gota a gota a través de un embudo adicional. El baño enfriado con hielo se retiró y se agitó a ta en argón durante 2 h. Se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 106A en forma de un sólido de color blanquecino (2,39 g, 50 %). EM (IEN) *m/z*: 405,0 (M+H)⁺.

106B. Ácido 2-amino-3-(6-bromo-5-fluoropiridin-2-il)propanoico: Se suspendió 106A (2,36 g, 5,82 mmol) en 20 ml de agua y se añadieron 20 ml de HBr acuoso al 48 %. La mezcla se calentó a reflujo en argón durante 7 h. El disolvente se retiró para dar 106B en forma de un sólido de color blanquecino (1,80 g, rendimiento del 100 %). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 263,0 (M+H)⁺.

106C. Ácido 3-(6-bromo-5-fluoropiridin-2-il)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico: Se añadió 106B (1,53 g, 5,82 mmol) con 30 ml de dioxano. Se añadió NaOH acuoso 1 N (30 ml) para formar una solución de color amarillo clara. A esto se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,3 g, 10,54 mmol). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de argón. Después de 30 minutos, la mezcla se volvió espesa y fue difícil de agitar. Se añadió más dioxano (20 ml) y la mezcla se agitó durante 2,5 h. El dioxano se retiró. El pH de la solución acuosa se ajustó a aproximadamente 4 con HCl 1 N. Después, se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 106C en forma de un sólido de color blanquecino (1,86 g, 86 %). EM (IEN) *m/z*: 263,0 (M+H-Boc)⁺.

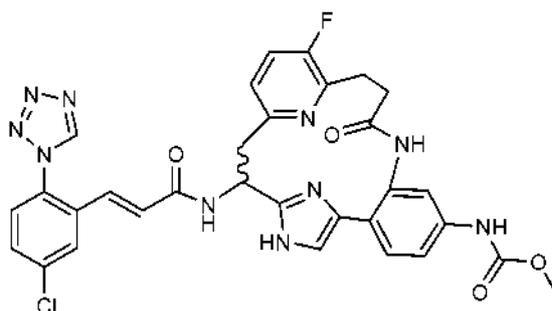
106D. N-{19-Fluoro-11-[(metoxicarbonil)amino]-15-oxo-5,14,22,23-tetraazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-3-il}carbamato de *terc*-butilo: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2A, reemplazando ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico con 106C y reemplazando 2-bromo-1-(2-bromofenil)etanona con el Intermedio 9; seguido de las etapas 2B; 103B; 2G, reemplazando metanol con THF y reemplazando el globo de hidrógeno con hidrógeno (0,38 MPa (55 psi)); 97C; y los documentos 97E, usando la adición de la bomba de jeringa durante 4 h. EM (IEN) *m/z*: 525,2 (M+H)⁺.

106E. N-{3-Amino-19-fluoro-15-oxo-5,14,22,23-tetraazatetraciclo [16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-11-il}carbamato de metilo: Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 3C, reemplazando 3B con 106D. EM (IEN) *m/z*: 425,2 (M+H)⁺.

106F. Ejemplo 106: Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1G reemplazando 1F con 106E. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,43 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H) 7,86 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1H) 7,47 - 7,52 (m, 2 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,18 - 7,27 (m, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 7,08 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 6,60 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,44 (dd, J = 11,04, 4,77 Hz, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 3,51 - 3,58 (m, 1 H) 3,37 - 3,45 (m, 1 H) 3,02 - 3,13 (m, 1 H) 2,86 - 2,96 (m, 2 H) 2,71 - 2,80 (m, 1 H). EM (IEN) *m/z*: 657,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,52 min.

Ejemplo 107. Enantiómero A, sal 2 TFA

Ejemplo 108. Enantiómero B, sal 2 TFA



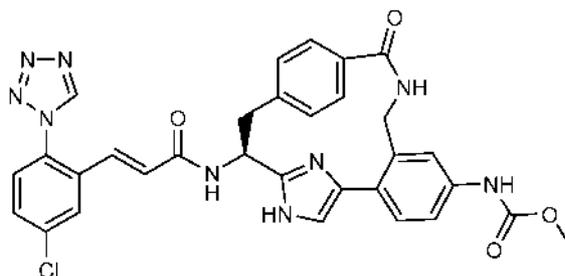
El Ejemplo 106 se separó mediante HPLC quiral (CHIRALCEL® OD-H ODH, Isocrático, B al 70 % durante 20 min. A = Heptano con DEA al 0,1 %, B = MeOH/EtOH (50:50) con DEA al 0,1 %) para dar el Ejemplo 107 y el Ejemplo 108.

5 Ejemplo 107: RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ ppm 9,03 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 7,78 - 7,81 (m, 2 H) 7,49 - 7,55 (m, 2 H) 7,42 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 3 H) 7,00 - 7,06 (m, 2 H) 6,97 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,58 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,74 (td, J = 8,85, 5,65 Hz, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 3,37 - 3,47 (m, 2 H) 2,92 - 3,04 (m, 2 H) 2,82 - 2,92 (m, 1 H) 2,77 (td, J = 7,72, 3,39 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z: 657,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TA = 5,35 min.

10 Ejemplo 108: RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ ppm 9,03 (s, 1 H) 8,78 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 2 H) 7,49 - 7,55 (m, 2 H) 7,42 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 3 H) 7,00 - 7,06 (m, 2 H) 6,97 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,58 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,74 (td, J = 8,85, 5,65 Hz, 1 H) 3,61 (s, 3 H) 3,37 - 3,47 (m, 2 H) 2,92 - 3,04 (m, 2 H) 2,82 - 2,92 (m, 1 H) 2,76 (td, J = 7,72, 3,39 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z: 657,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,46 min.

Ejemplo 109. sal 1 TFA

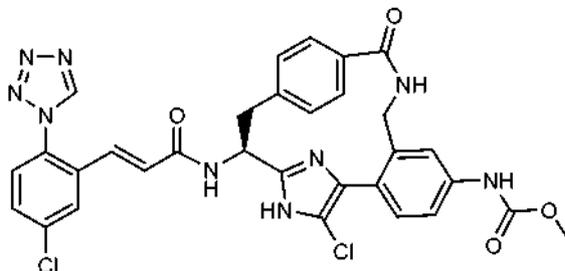
15



20 El Ejemplo 109 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 2A, reemplazando ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico con éster metílico del ácido 4-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-carboxi-etil)-benzoico y reemplazando 2-bromo-1-(2-bromofenil)etanona con el Intermedio 8; seguido de las etapas 2B; 97B-E; 3C; y 1G. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,54 (1 H, s), 8,02 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,90 (2 H, d, J = 8,28 Hz), 7,71 (1 H, dd, J = 8,53, 2,26 Hz), 7,59 - 7,63 (1 H, m), 7,43 (2 H, s), 7,31 - 7,37 (3 H, m), 7,16 - 7,25 (2 H, m), 6,81 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,35 (1 H, dd, J = 12,05, 5,27 Hz), 3,68 - 3,78 (2 H, m), 3,64 (3 H, s), 3,35 (1 H, ddd, J = 3,58, 2,26, 1,94 Hz), 3,23 - 3,27 (1 H, m). EM (IEN) m/z: 624,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,92 min.

25

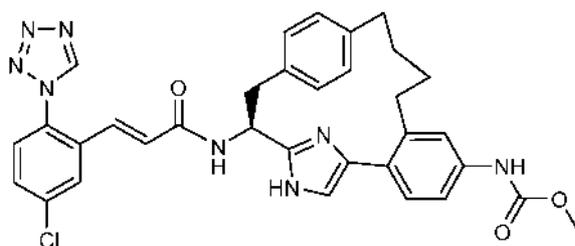
Ejemplo 110. sal 1 TFA



30 El Ejemplo 110 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 98A, reemplazando TEA con DIPEA y reemplazando 97E con el Ejemplo 109. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,54 (1 H, s), 8,03 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,84 (2 H, d, J = 8,28 Hz), 7,65 - 7,71 (1 H, m), 7,57 - 7,61 (1 H, m), 7,27-7,38 (4 H, m), 7,15 - 7,21 (2 H, m), 6,84 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,19 (1 H, dd, J = 11,80, 5,02 Hz), 3,63 (3 H, s), 3,45-3,51 (2 H, m), 3,17 - 3,27 (2 H, m). EM (IEN) m/z: 659,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,58 min.

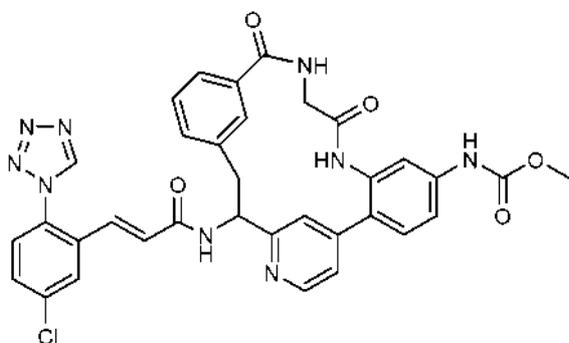
35

Ejemplo 111. sal 1 TFA



El Ejemplo 111 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 101, reemplazando ácido (S)-3-(3-bromofenil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico con ácido (S)-3-(4-bromo-fenil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico en 101A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (1 H, s), 8,01 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,69 (1 H, dd, J = 8,53, 2,26 Hz), 7,58 - 7,62 (1 H, m), 7,44 (1 H, d, J = 1,00 Hz), 7,26 - 7,32 (4 H, m), 7,09-7,18 (2 H, m), 6,98 (1 H, s), 6,77 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,71 (1 H, d, J = 1,00 Hz), 5,15 (1 H, dd, J = 11,29, 6,53 Hz), 3,73 (3 H, s), 3,65-3,40 (2 H, dd, J = 12,42, 6,65 Hz), 3,07 (1 H, t, J = 12,05 Hz), 2,79 (1 H, m), 2,60 (1 H, m), 1,86 - 1,98 (3 H, m), 1,63 -1,70 (1 H, m), 1,39-1,50 (1 H, m). EM (IEN) *m/z*: 623,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,09 min.

Ejemplo 112. sal 1 TFA

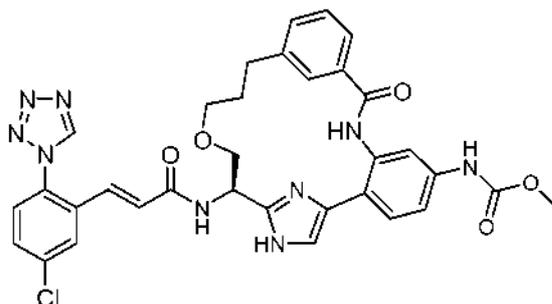


112A. Éster metílico del ácido 3-(2-{4-[2-(2-benciloxycarbonilamino-acetilamino)-4-nitro-fenil]-piridin-2-il}-2-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-benzoico: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 89B, reemplazando 89A con el Intermedio 16; seguido de la etapa 10D, reemplazando ácido but-3-enoico con ácido 2-(benciloxycarbonilamino)acético y reemplazando la base de Hunig con TEA. EM (IEN) *m/z*: 684,3 (M+H)⁺.

112B. Éster metílico del ácido 3-(2-{4-[4-amino-2-(2-benciloxycarbonilamino-acetilamino)-fenil]-piridin-2-il}-2-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-benzoico: A una solución de 112A (87 mg, 0,127 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadieron NH₄Cl (68,1 mg, 1,272 mmol) y SnCl₂·2H₂O (144 mg, 0,636 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 5 h. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se retiró para dar 112B en forma de un sólido de color amarillo con rendimiento cuantitativo. EM (IEN) *m/z*: 654,3 (M+H)⁺.

112C. El Ejemplo 112 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 89E, reemplazando 89D con 112B; seguido de las etapas 72B; 2G; 94D; 3C; y 1G. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (s, 1H), 8,88 - 8,35 (m, 2H), 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 7,55 - 7,35 (m, 4H), 7,37 - 7,21 (m, 1H), 7,14 (t, J = 13,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,73 - 6,21 (m, 1H), 5,36 (dd, J = 11,9, 5,4 Hz, 1H), 4,37 - 3,80 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,42 - 3,20 (m, 2H). CL-EM (IEN) *m/z*: 678,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,258 min.

Ejemplo 114. sal 1 TFA

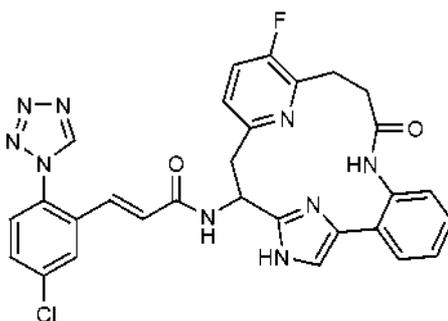


El Ejemplo 114 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 10D, reemplazando 10C con 52F y reemplazando ácido but-3-enoico con ácido 3-vinilbenzoico; seguido de las etapas 2E/2F; 2G; 10H; y 1G. RMN ¹H

(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,36 - 9,68 (m, 2 H) 8,23 (s a, 1 H) 7,83 - 8,03 (m, 1 H) 7,08 - 7,76 (m, 10 H) 6,95 (s a, 1 H) 5,49 (s, 1 H) 3,87 - 4,18 (m, 2 H) 3,66 - 3,89 (m, 3 H) 2,64 - 2,95 (m, 2 H) 1,99 - 2,22 (m, 1 H) 1,71 - 1,92 (m, 1 H). EM (IEN) m/z : 668,4 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,75 min.

5 Ejemplo 139.

(2E)-3-[5-Cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-N-{19-fluoro-15-oxo-5,14,22,23-tetraazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-3-il}prop-2-enamida, sal 2 TFA



10

139A. 3-(6-Bromo-5-fluoropiridin-2-il)-2-(difenilmetilenoamino)propanoato de etilo: Se preparó 139A siguiendo un procedimiento bibliográfico (Ansari, A.M. et al., Synthetic Communications, 38:2330-2340 (2008)) usando 2-bromo-6-(bromometil)-3-fluoropiridina sintetizada de acuerdo con el procedimiento descrito en 106A. EM (IEN) m/z : 455,1 (M+H)⁺.

15

139B. 3-(6-Bromo-5-fluoropiridin-2-il)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoato de etilo. A un matraz que contenía 139A (1,703 g, 3,74 mmol) en agua (10 ml) se le añadió TFA (5,0 ml, 64,9 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 3 h. El disolvente se retiró para dar un aceite de color pardo. EM (IEN) m/z : 292,9 (M+H)⁺. A una suspensión del aceite anterior en acetato de etilo (30 ml) se le añadieron TEA (2,61 ml, 18,70 mmol) y BOC₂O (0,955 ml, 4,11 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 139B (884 mg, rendimiento global del 60 % durante 4 etapas a partir de 2-bromo-3-fluoro-6-metilpiridina) en forma de un aceite de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,33 (1 H, d, J = 8,03 Hz), 7,12 (1 H, dd, J = 8,03, 3,26 Hz), 5,37 (1 H, d, J = 5,77 Hz), 4,62 (1 H, d, J = 6,02 Hz), 4,15 - 4,28 (2 H, m), 3,28 (2 H, d, J = 3,76 Hz), 1,42 (9 H, s), 1,26 (3 H, t, J = 7,03 Hz). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -115,64 (1 F, s). EM (IEN) m/z : 391,0/393,0 (M+H)⁺.

20

25

139C. 3-(6-(2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-etoxi-3-oxopropil)-3-fluoropiridin-2-il)acrilato de (*E*)-*terc*-butilo. Se preparó 139C siguiendo el procedimiento descrito en 103B reemplazando acrilato de metilo con acrilato de *terc*-butilo. RMN ¹H (400 MHz, EDCl₃) δ ppm 7,77 (1 H, dd, J = 15,56, 1,51 Hz), 7,34 (1 H, dd, J = 9,54, 8,53 Hz), 7,12 (1 H, dd, J = 8,41, 3,64 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,67 (1 H, d, J = 7,53 Hz), 4,57 - 4,77 (1 H, m), 4,07 - 4,25 (2 H, m), 3,21 - 3,42 (2 H, m), 1,54 (9 H, s), 1,43 (9 H, s), 1,23 (3 H, t, J = 7,03 Hz). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -127,70 (1 F, s). EM (IEN) m/z : 439,1 (M+H)⁺.

30

35

139D. Ácido 3-(6-(3-*terc*-butoxi-3-oxopropil)-5-fluoropiridin-2-il)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico. A una solución de 139C (0,68 g, 1,551 mmol) en THF (10 ml) y agua (3 ml) se le añadió LiOH (0,074 g, 3,10 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 2 h. Se añadió HCl 1,0 N (3,1 ml) para neutralizar la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un sólido de color castaño de ácido (*E*)-3-(6-(3-*terc*-butoxi-3-oxoprop-1-enil)-5-fluoropiridin-2-il)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico. EM (IEN) m/z : 411,1 (M+H)⁺. Al intermedio obtenido anteriormente se le añadieron una cantidad catalítica de Pd al 10 %/C y MeOH (15 ml). La mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno a ta durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se retiró para dar 139D en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z : 413,1 (M+H)⁺.

40

139E. 3-(6-(2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-2-(4-(2-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-3-fluoropiridin-2-il)propanoato de *terc*-butilo. Se preparó 139A siguiendo el procedimiento descrito en 2A y 2B reemplazando ácido (*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico con 139D en 2A.

45

139F. Ácido 3-(6-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(4-(2-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-3-fluoropiridin-2-il)propanoico. A una solución de 139E (220 mg, 0,396 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió TFA (3,0 ml, 38,9 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 1,5 h. El disolvente se retiró para dar un sólido de color pardo, que se usó sin purificación adicional. EM (IEN) m/z : 400,1 (M+H)⁺. El producto obtenido anteriormente se disolvió en dioxano (15 ml), al que se le añadieron NaOH (1,980 ml, 1,980 mmol) y BOC₂O (0,138 ml, 0,594 mmol) a ta. Después de agitarse durante 2 h, la EM mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 139F en forma de un aceite de color castaño. EM (IEN) m/z : 500,1 (M+H)⁺.

50

139G. Ácido 3-(6-(2-(4-(2-aminofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil)-3-fluoropiridin-2-il)propanoico, sal TFA. Se preparó 139G de acuerdo con el procedimiento descrito en 15B. El producto en bruto

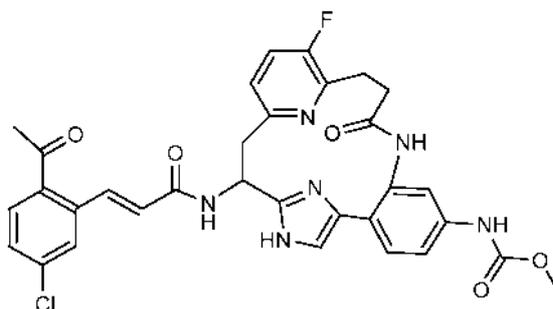
55

se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 139G en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) m/z : 470,1 (M+H)⁺.

139H. Se preparó el Ejemplo 139 siguiendo el procedimiento descrito en 23E, 1G y 3C, reemplazando 23D con 139G. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,50 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,67 (1 H, dd, J = 8,53, 2,26 Hz), 7,56 - 7,61 (1 H, m), 7,48 - 7,54 (1 H, m), 7,41 - 7,48 (2 H, m), 7,34 - 7,40 (1 H, m), 7,25 - 7,34 (3 H, m), 7,18 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,70 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,55 (1 H, dd, J = 11,04, 4,77 Hz), 3,59 - 3,70 (1 H, m), 3,46 - 3,57 (1 H, m), 3,12 - 3,21 (1 H, m), 2,94 - 3,07 (2 H, m), 2,80 - 2,90 (1 H, m). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ ppm -77,55 (11,8 F, s, TFA), -130,00 (1 F, s). EM (IEN) m/z : 584,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,756 min.

10 Ejemplo 140.

N-{3-[(2E)-3-(2-Acetil-5-clorofenil)prop-2-enamido]-19-fluoro-15-oxo-5,14,22,23-tetraazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-11-il}carbamato de metilo, sal 2 TFA



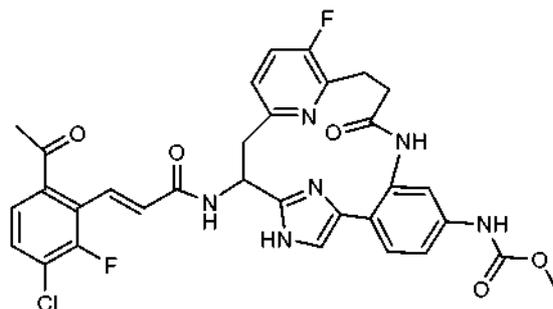
15

Se preparó el Ejemplo 140 siguiendo el procedimiento descrito en 1G, reemplazando 1F con 106E, reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 4 y usando EDC, HOBT y trietilamina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,42 (s, 1 H) 7,89 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J = 8,28, 2,01 Hz, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,19 - 7,27 (m, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 6,39 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,48 (dd, J = 11,04, 4,77 Hz, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 3,52 - 3,60 (m, 1 H) 3,42 (dd, J = 14,18, 11,17 Hz, 1 H) 3,03 (d, J = 10,04 Hz, 1 H) 2,84 - 2,95 (m, 2 H) 2,70 - 2,80 (m, 1 H) 2,48 (s, 3 H). EM (IEN) m/z : 631,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,0 min.

25 Ejemplo 141.

25

N-{3-[(2E)-3-(2-Acetil-5-cloro-6-fluorofenil)prop-2-enamido]-19-fluoro-15-oxo-5,14,22,23-tetraazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-11-il}carbamato de metilo, sal 2 TFA



30

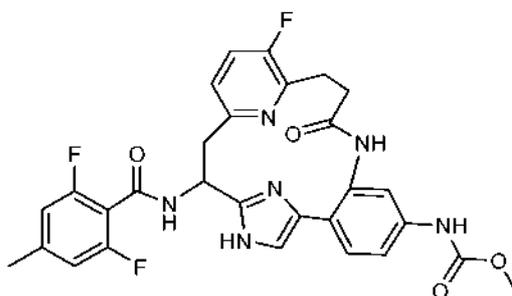
Se preparó el Ejemplo 141 siguiendo el procedimiento descrito en 1G, reemplazando 1F con 106E, reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 18 y usando EDC, HOBT y trietilamina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,68 - 7,76 (m, 2 H) 7,60 - 7,67 (m, 2 H) 7,43 - 7,50 (m, 1 H) 7,33 - 7,41 (m, 3 H) 7,28 (s, 1 H) 6,64 (dd, J = 16,06, 2,01 Hz, 1 H) 5,61 (dd, J = 11,29, 4,77 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,65 - 3,73 (m, 1 H) 3,55 (dd, J = 14,18, 11,17 Hz, 1 H) 3,14 - 3,24 (m, 1 H) 2,98 - 3,09 (m, 2 H) 2,84-2,93 (m, 1 H) 2,61 (s, 3 H). EM (IEN) m/z : 649,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,1 min.

35

Ejemplo 142.

40

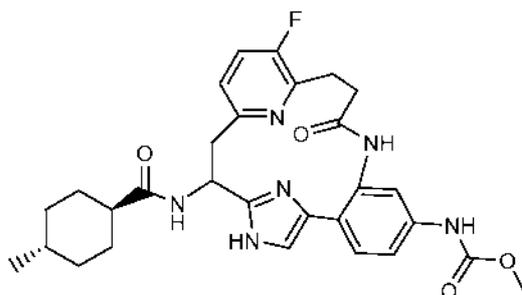
N-{3-[(2,6-Difluoro-4-metilbenceno)amido]-19-fluoro-15-oxo-5,14,22,23-tetraazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-11-il}carbamato de metilo, sal 2 TFA



Se preparó el Ejemplo 142 siguiendo el procedimiento descrito en 1G, reemplazando 1F con 106E, reemplazando el Intermedio 1 con ácido 2,6-difluoro-4-metilbenzoico y usando EDC, HOBt y trietilamina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,86 (s, 1 H) 7,43 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 1 H) 7,22 - 7,27 (m, 2 H) 7,16 (dd, J = 8,41, 3,89 Hz, 1 H) 7,11 - 7,13 (m, 1 H) 6,78 (d, J = 9,03 Hz, 2 H) 5,78 - 5,85 (m, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 3,52 (d, J = 7,78 Hz, 2 H) 2,98 - 3,08 (m, 1 H) 2,89 - 2,97 (m, 1 H) 2,72 - 2,84 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H). EM (IEN) m/z: 579,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,6 min.

10 Ejemplo 143.

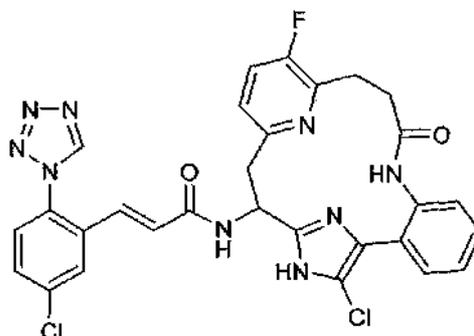
N-{19-Fluoro-3-[(4-metilciclohexano)amido]-15-oxo-5,14,22,23-tetraazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-11-il}carbamato de metilo, sal 2 TFA



Se preparó el Ejemplo 143 siguiendo el procedimiento descrito en 1G, reemplazando 1F con 106E, reemplazando el Intermedio 1 con ácido (1r,4r)-4-metilciclohexanocarboxílico y usando EDC, HOBt y trietilamina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,60 (d, J = 1,25 Hz, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 1 H) 7,34 - 7,39 (m, 2 H) 7,29 - 7,34 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 5,44 (dd, J = 11,54, 4,77 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,54 - 3,63 (m, 1 H) 3,46 (dd, J = 14,05, 11,54 Hz, 1 H) 3,14 - 3,23 (m, 1 H) 2,97 - 3,07 (m, 2 H) 2,83 - 2,91 (m, 1 H) 2,22 (ddd, J = 12,23, 8,85, 3,51 Hz, 1 H) 1,75 - 1,86 (m, 3 H) 1,42 - 1,52 (m, 2 H) 1,32 - 1,42 (m, 1 H) 0,95 - 1,06 (m, 2 H) 0,92 (d, J = 6,53 Hz, 3 H). EM (IEN) m/z: 549,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,0 min.

25 Ejemplo 146.

(2E)-N-[6-Cloro-19-fluoro-15-oxo-5,14,22,23-tetraazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-3-il]-3-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]prop-2-enamida, sal 2 TFA

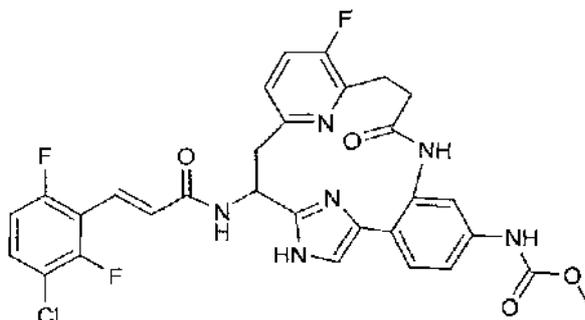


Se preparó el Ejemplo 146 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 9, reemplazando el Ejemplo de Referencia 8 con el Ejemplo 139 y ejecutando la reacción a ta. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (1 H, s), 7,98 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,66 (1 H, dd, J = 8,53, 2,26 Hz), 7,57 (1 H, d, J = 8,53 Hz), 7,50 (1 H, dd, J = 7,65, 1,38 Hz), 7,38 - 7,47 (2 H, m), 7,33 (1 H, td, J = 7,59, 1,38 Hz), 7,30 (1 H, dd, J = 7,91, 0,88 Hz), 7,23 (1 H, dd,

J = 8,28, 3,76 Hz), 7,17 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,75 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,49 (1 H, dd, J = 10,16, 4,64 Hz), 3,52 (1 H, dd, J = 14,31, 4,52 Hz), 3,44 (1 H, dd, J = 14,31, 10,29 Hz), 3,03 - 3,17 (2 H, m), 2,91 (2 H, t, J = 6,02 Hz). EM (IEN) m/z : 618,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,368 min.

5 Ejemplo 147.

N-{3-[(2E)-3-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-enamido]-19-fluoro-15-oxo-5,14,22,23-tetraazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-11-il}carbamato de metilo, sal 2 TFA



10

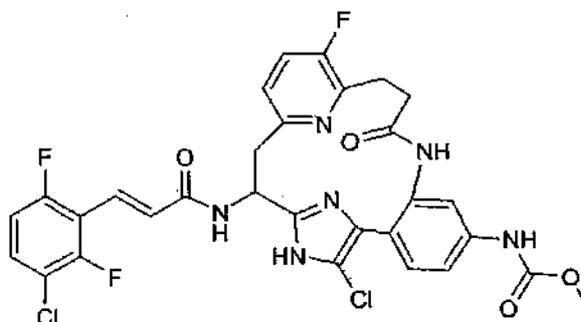
Se preparó el Ejemplo 147 siguiendo el procedimiento descrito en 1G, reemplazando 1F con 106E, reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 15 y usando EDC, HOBt y base de Hunig. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,55 (s, 1 H) 7,68 (d, J = 16,06 Hz, 1 H) 7,53 - 7,63 (m, 2 H) 7,43 - 7,50 (m, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 3 H) 7,28 (s, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 1 H) 7,01 (d, J = 16,06 Hz, 1 H) 5,61 (dd, J = 11,29, 4,77 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,69 (dd, J = 14,18, 4,64 Hz, 1 H) 3,55 (dd, J = 14,05, 11,29 Hz, 1 H) 3,14 - 3,25 (m, 1 H) 2,98 - 3,09 (m, 2 H) 2,85 - 2,93 (m, 1 H). EM (IEN) m/z : 625,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,07 min.

15

Ejemplo 148.

20

N-{6-Cloro-19-fluoro-15-oxo-3-[(2E)-3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)prop-2-enamido]-5,14,22,23-tetraazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-11-il}carbamato de metilo, sal 2 TFA



25

148A. N-{6-Cloro-19-fluoro-11-[(metoxicarbonil)amino]-15-oxo-5,14,22,23-tetraazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-3-il}carbamato de *tert*-butilo: Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 9, reemplazando el Ejemplo de Referencia 8 con 106D y disminuyendo la temperatura de reacción a 10-20 grados. EM (IEN) m/z : 559,1 (M+H)⁺.

30

148B. N-{3-Amino-6-cloro-19-fluoro-15-oxo-5,14,22,23-tetraazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),5,8,10,12,18,20-octaen-11-il}carbamato de metilo: Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 3C, reemplazando 3B con 148A. EM (IEN) m/z : 459,1 (M+H)⁺.

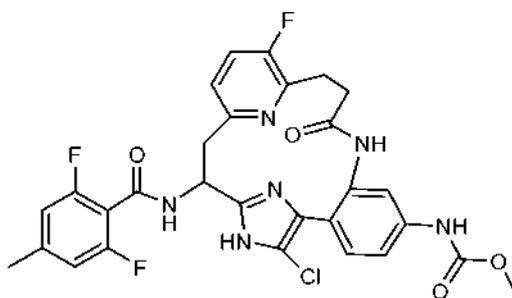
35

148C. Se preparó el Ejemplo 148 siguiendo el procedimiento descrito en 1G, reemplazando 1F con 148B, reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 15 y usando EDC, HOBt y base de Hunig. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,56 (d, J = 16,06 Hz, 1 H) 7,40 - 7,51 (m, 2 H) 7,27 - 7,37 (m, 2 H) 7,20 (ddd, J = 14,81, 8,53, 3,01 Hz, 2 H) 6,95 - 7,03 (m, 1 H) 6,90 (d, J = 16,06 Hz, 1 H) 5,41 (dd, J = 10,79, 4,52 Hz, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 3,44 - 3,51 (m, 1 H) 3,31 - 3,41 (m, 1 H) 3,01 - 3,11 (m, 1 H) 2,97 (d, J = 7,28 Hz, 1 H) 2,74 - 2,86 (m, 2 H). EM (IEN) m/z : 659,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,05 min.

40

Ejemplo 149.

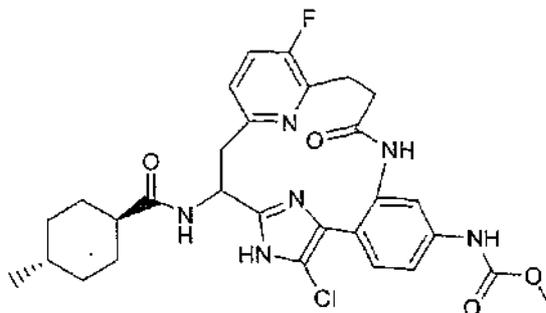
N-{6-Cloro-3-[(2,6-difluoro-4-metilbenceno)amido]-19-fluoro-15-oxo-5,14,22,23-tetraazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-11-il}carbamato de metilo, sal 2 TFA



Se preparó el Ejemplo 149 siguiendo el procedimiento descrito en 1G, reemplazando 1F con 148B, reemplazando el Intermedio 1 con ácido 2,6-difluoro-4-metilbenzoico y usando EDC, HOBt y base de Hunig. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,61 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,41 - 7,50 (m, 2 H) 7,29 - 7,39 (m, 2 H) 6,92 (d, J = 9,03 Hz, 2 H) 5,61 (dd, J = 11,29, 5,02 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,53 - 3,64 (m, 2 H) 3,11 - 3,21 (m, 1 H) 2,99 - 3,10 (m, 1 H) 2,87 - 2,98 (m, 2 H) 2,40 (s, 3 H). EM (IEN) m/z: 613,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,12 min.

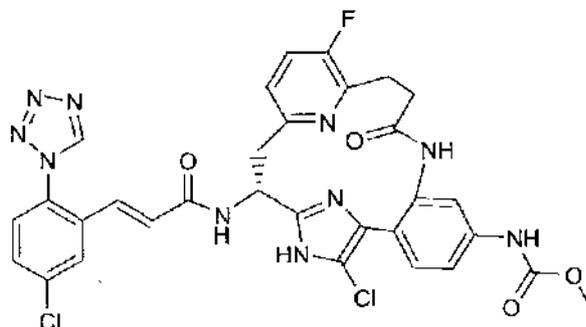
Ejemplo 150.

N-[6-Cloro-19-fluoro-3-[(4-metilciclohexano)amido]-15-oxo-5,14,22,23-tetraazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-11-il]carbamato de metilo, sal 2 TFA



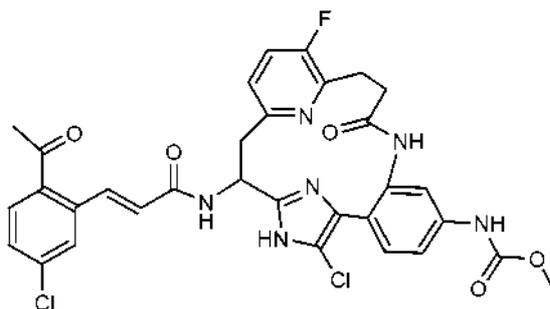
Se preparó el Ejemplo 150 siguiendo el procedimiento descrito en 1G, reemplazando 1F con 148B, reemplazando el Intermedio 1 con ácido (1R,4R)-4-metilciclohexanocarboxílico y usando EDC, HOBt y base de Hunig. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,61 (s, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 2 H) 7,29 (dd, J = 8,28, 3,76 Hz, 1 H) 5,33 (dd, J = 11,04, 4,77 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,47 - 3,57 (m, 1 H) 3,40 (dd, J = 14,05, 11,04 Hz, 1 H) 3,13 - 3,23 (m, 1 H) 2,96 - 3,06 (m, 2 H) 2,80 - 2,89 (m, 1 H) 2,18 - 2,28 (m, 1 H) 1,86 (s, 1 H) 1,74 - 1,83 (m, 3 H) 1,44 - 1,53 (m, 2 H) 1,35 - 1,42 (m, 1 H) 0,95 - 1,06 (m, 2 H) 0,92 (d, J = 6,53 Hz, 3 H). EM (IEN) m/z: 583,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,47 min.

Ejemplo 151. sal 2 TFA



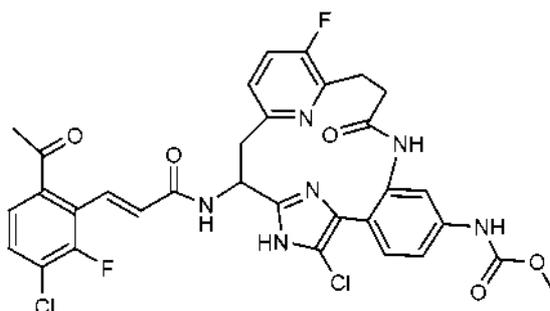
Se preparó el Ejemplo 151 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia 9 reemplazando el Ejemplo de Referencia 8 con 107 y disminuyendo la temperatura de reacción a 10-20 grados. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,53 (s, 1 H) 7,99 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 2 H) 7,37 - 7,47 (m, 2 H) 7,31 - 7,35 (m, 1 H) 7,27 (dd, J = 8,28, 3,76 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,76 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,49 (dd, J = 10,54, 4,77 Hz, 1 H) 3,74 - 3,80 (m, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 1 H) 3,42 - 3,50 (m, 1 H) 3,12 - 3,21 (m, 1 H) 3,03 (s, 1 H) 2,86 - 2,96 (m, 2 H). EM (IEN) m/z: 691,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,93 min.

Ejemplo 157. sal 2 TFA



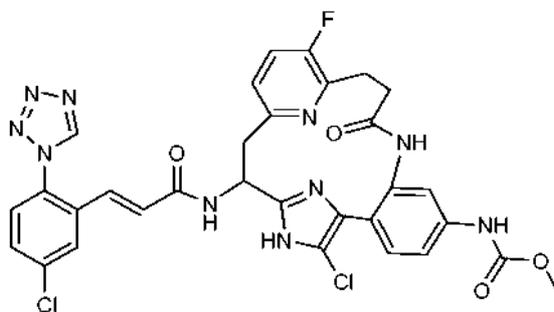
Se preparó el Ejemplo 157 siguiendo los procedimientos descritos en 1G, reemplazando 1F con 148B, reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 4 y usando EDC, HOBt y base de Hunig. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,49 (dd, J = 8,28, 2,01 Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,33 - 7,38 (m, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 6,50 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,49 (dd, J = 10,54, 4,77 Hz, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,52 - 3,61 (m, 1 H) 3,40 - 3,49 (m, 1 H) 3,09 - 3,19 (m, 1 H) 2,91 - 3,03 (m, 2 H) 2,79 - 2,89 (m, 1 H) 2,55 - 2,60 (m, 3 H). EM (IEN) m/z: 665,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,38 min.

Ejemplo 158. sal 2 TFA



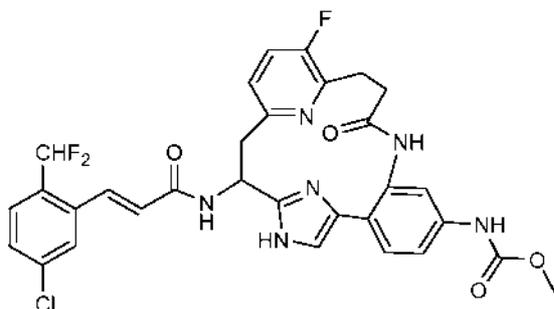
Se preparó el Ejemplo 158 siguiendo los procedimientos descritos en 1G, reemplazando 1F con 148B, reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 18 y usando EDC, HOBt y base de Hunig. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,56 - 7,66 (m, 2 H) 7,49 - 7,55 (m, 2 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 6,55 (dd, J = 16,06, 2,01 Hz, 1 H) 5,42 (dd, J = 10,79, 4,52 Hz, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,45 - 3,54 (m, 1 H) 3,33 - 3,42 (m, 1 H) 3,05 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 2,90 - 2,98 (m, 1 H) 2,83 (ddd, J = 19,20, 8,66, 2,76 Hz, 2 H) 2,50 (s, 3 H). EM (IEN) m/z: 683,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,56 min.

Ejemplo 162. sal 2 TFA



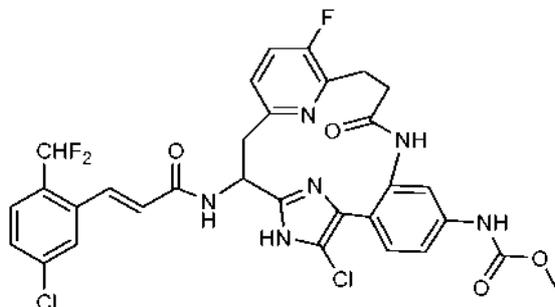
Se preparó el Ejemplo 162 siguiendo los procedimientos descritos en 1G, reemplazando 1F con 148B. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,51 - 7,57 (m, 1 H) 7,44 - 7,49 (m, 2 H) 7,23 - 7,34 (m, 2 H) 7,13 - 7,22 (m, 2 H) 7,05 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,62 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,33 (dd, J = 10,67, 4,64 Hz, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 3,40 - 3,47 (m, 1 H) 3,28 - 3,37 (m, 1 H) 2,98 - 3,09 (m, 1 H) 2,85 - 2,95 (m, 1 H) 2,79 - 2,84 (m, 1 H) 2,70 - 2,77 (m, 1 H). EM (IEN) m/z: 691,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,13 min.

Ejemplo 163. sal 2 TFA



Se preparó el Ejemplo 163 siguiendo el procedimiento descrito en 1G, reemplazando 1F con 106E, reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 19 y usando EDC, HOBt y base de Hunig. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,92 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,54 - 7,62 (m, 2 H) 7,47 - 7,53 (m, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 3 H) 7,24 (s, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 6,67 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,59 (dd, J = 10,92, 4,89 Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,61 - 3,69 (m, 1 H) 3,49 - 3,59 (m, 1 H) 3,10 - 3,20 (m, 1 H) 2,94 - 3,05 (m, 2 H) 2,80 - 2,89 (m, 1 H). EM (IEN) *m/z*: 639,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,74 min.

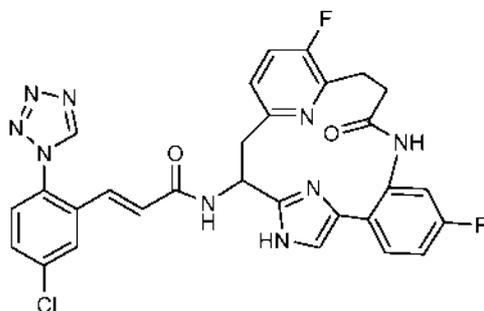
10 Ejemplo 164. sal 2 TFA



Se preparó el Ejemplo 164 siguiendo los procedimientos descritos en 1G, reemplazando 1F con 148B, reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 19 y usando EDC, HOBt y base de Hunig. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,95 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 2 H) 7,50 - 7,58 (m, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 2 H) 7,34 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,27 (dd, J = 8,28, 3,76 Hz, 1 H) 7,03 (m, 1 H) 6,73 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,56 (dd, J = 10,29, 4,52 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,54 - 3,62 (m, 1 H) 3,45 - 3,53 (m, 1 H) 3,10 - 3,21 (m, 2 H) 2,92 - 2,98 (m, 2 H). EM (IEN) *m/z*: 673,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,73 min.

20

Ejemplo 165. sal 2 TFA



25 165A. 2-Bromo-1-(2-bromo-4-fluorofenil)etanona. A un vial de microondas de 20 ml se le añadieron 1-(2-bromo-4-fluorofenil)etanona (1,15 g, 5,19 mmol), bromuro de cobre (II) (2,320 g, 10,39 mmol) y acetato de etilo (12 ml). La mezcla (suspensión) se calentó en un microondas a 120 °C durante 17 min (tiempo de parada fijo). La reacción se filtró a través de un embudo de Buchner para retirar el sólido. El sólido se aclaró con EtOAc. El filtrado de color verde transparente se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se concentró, y se purificó a través de cromatografía de fase normal para dar 165A (1,02 g, rendimiento del 66,4 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 295,0 (M-H).

30

165B. 3-(6-Bromo-5-fluoropiridin-2-il)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoato de bencilo. A una solución de color amarillo pálido, transparente de 106C (1,3 g, 3,58 mmol) en MeOH (13,5 ml)/agua (1,485 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,676 g, 2,076 mmol). La reacción se agitó durante 20 min a ta. El disolvente se retiró y el

agua restante en la sal de cesio de SM se redujo adicionalmente por destilación azeotrópica repetida con tolueno. La sal seca resultante se disolvió en DMF (10 ml). se añadió (bromometil)benceno (0,553 ml, 4,65 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta en Ar durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua enfiada con hielo y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (2 x) y salmuera (1x), se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró, se concentró y se purificó a través de cromatografía de fase normal para dar 165B (1,62 g, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) m/z: 453,0 (M+H)⁺. 165C. 3-(6-(3-(Benciloxi)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-oxopropil)-3-fluoropiridin-2-il)acrilato de (E)-metilo. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 103B, reemplazando 103A con 165B. EM (IEN) m/z: 459,1 (M+H)⁺.

165D. Ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(5-fluoro-6-(3-metoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)propanoico. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 10F, reemplazando 10E con 165C y reemplazando el globo de hidrógeno con hidrógeno (0,38 MPa (55 psi)). EM (IEN) m/z: 371,1 (M+H)⁺.

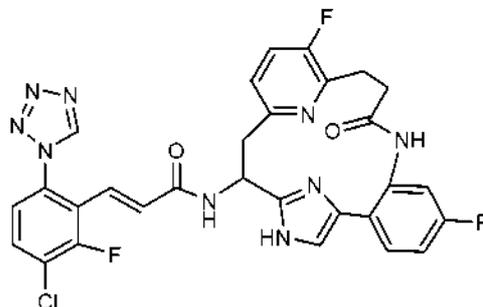
165E. 2-(2-Bromo-4-fluorofenil)-2-oxoetil-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(5-fluoro-6-(3-metoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)propanoato. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 2A, reemplazando ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-enoico con 165D y reemplazando 2-promo-1-(2-bromofenil)etanona con 165A. EM (IEN) m/z: 585,0 (M+H)⁺.

165F. N-(11,19-Difluoro-15-oxo-5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-5,14,22,23-tetraazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-3-il)carbamato de *tert*-butilo. Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 2B, reemplazando 2A con 165E; 10B; 10C; 97C; 97E. EM (IEN) m/z: 600,2 (M+H)⁺.

165G. 3-Amino-11,19-difluoro-5,14,22,23-tetraazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}] tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-15-ona. Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 10H reemplazando 10G con 165F. EM (IEN) m/z: 370,0 (M+H)⁺.

165H. Ejemplo 165: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 1G reemplazando 1F con 165G. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,58 (s, 1 H) 8,04 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,15 - 7,27 (m, 3 H) 6,79 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,60 (dd, J = 11,04, 4,77 Hz, 1 H) 3,67 - 3,76 (m, 1 H) 3,58 (dd, J = 14,05, 11,29 Hz, 1 H) 3,19 - 3,28 (m, 1 H) 3,02 - 3,14 (m, 2 H) 2,87 - 2,96 (m, 1 H). EM (IEN) m/z: 602,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,98 min.

Ejemplo 166. sal 2 TFA



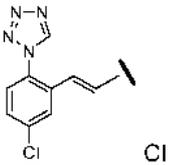
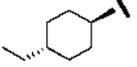
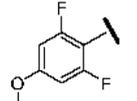
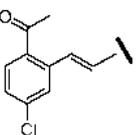
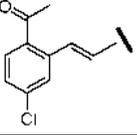
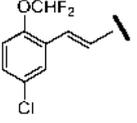
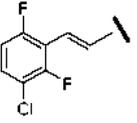
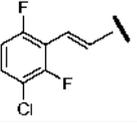
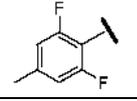
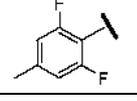
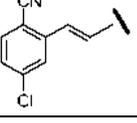
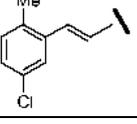
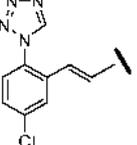
Se preparó el Ejemplo 166 siguiendo los procedimientos descritos en 1G reemplazando 1F con 165G y reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 3. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,59 (s, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 3 H) 7,38 (dd, J = 8,41, 3,64 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,11 - 7,22 (m, 3 H) 6,80 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 5,59 (dd, J = 11,17, 4,89 Hz, 1 H) 3,65-3,74 (m, 1 H) 3,52-3,61 (m, 1 H) 3,18 - 3,28 (m, 1 H) 3,02 - 3,13 (m, 2 H) 2,87 - 2,96 (m, 1 H). EM (IEN) m/z: 620,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,97 min.

A menos que se indique otra cosa, los compuestos enumerados en las siguientes tablas pueden prepararse por un experto en la materia de síntesis orgánica usando los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla III-1: Ejemplos III-1 a III-15:

Ej. n.º	R	R ³	R ^{6a}	CLEM [M+H] ⁺	HPLC TA (min.)

ES 2 674 745 T3

III-1 (S)		Cl	F	636,0	7,78
III-2 (S)		Cl	NHCO ₂ Me	597,1	8,32
III-3 (S)		Cl	NHCO ₂ Me	629,0	7,19
III-4 (S)		Cl	NHCO ₂ Me	665,0	7,39
III-5 (R)		Cl	NHCO ₂ Me	665,0	7,28
III-6 (S)		Cl	NHCO ₂ Me	689,2	8,17
III-7 (S)		Cl	NHCO ₂ Me	659,0	7,95
III-8 (R)		Cl	NHCO ₂ Me	659,0	7,96
III-9 (S)		Cl	NHCO ₂ Me	613,0	7,45
III-10 (R)		Cl	NHCO ₂ Me	613,0	7,42
III-11		Cl	NHCO ₂ Me	648,2	7,46
III-12		Cl	NHCO ₂ Me	637,2	8,03
III-13		H	NHCO ₂ Me	671,3	6,13

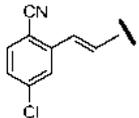
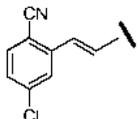
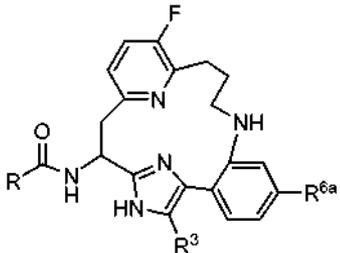
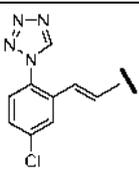
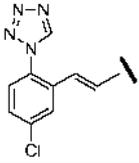
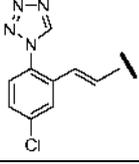
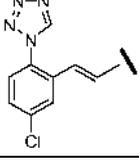
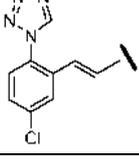
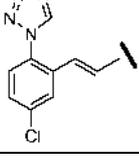
III-14 (R)		Cl	NHCO ₂ Me	648,2	7,87
III-15 (S)		Cl	NHCO ₂ Me	648,2	7,89

Tabla III-2: Ejemplos III-16 a III-21:

					
Ej. n.º	R	R ³	R ^{6a}	CLEM [M+H] ⁺	HPLC TA (min.)
III-16		H	F	588,1	6,67
III-17		Cl	NHCO ₂ Me	677,1	7,33
III-18 (R)		Cl	NHCO ₂ Me	677,2	7,77
III-19 (S)		Cl	NHCO ₂ Me	677,2	7,77
III-20 (R)		Cl	NHMe	633,2	6,45
III-21 (S)		Cl	NHMe	633,2	6,43

5 III-30. N-[(3S)-3-[(2E)-3-[5-Cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]prop-2-enamido]-20-(dimetilamino)-15-oxo-5,14,19,22,23-pentaazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-11-il]carbamato de metilo

m/z: 742,4 (M+H)⁺, 744,4 (M+2+H)⁺.

III-30H. 3-(4-(2-(Benciloxycarbonilamino)-2-(4-(2-bromo-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il)propanoato de (S)-*terc*-butilo: A una solución de color amarillo, transparente del producto de la parte III-30G (3,6 g, 3,88 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió acetato amónico (8,97 g, 116 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc (500 ml) y después se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un residuo de color pardo. La purificación mediante cromatografía en fase normal proporcionó el producto deseado (0,97 g, 34,6 %) en forma de una espuma de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 722,4 (M+H)⁺, 724,4 (M+2+H)⁺.

III-30I. 3-(4-(2-(Benciloxycarbonilamino)-2-(4-(2-bromo-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)etil)-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il)propanoato de (S)-*terc*-butilo: Se disolvió 3-(4-(2-(benciloxycarbonilamino)-2-(4-(2-bromo-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il)propanoato de (S)-*terc*-butilo (610 mg, 0,844 mmol) en THF (7035 µl) y se enfrió a 0 °C. A la reacción se le añadió N,N-diciclohexilmetilamina (221 µl, 1,013 mmol) seguido de la adición gota a gota (durante 5 min) de SEM-Cl (284 µl, 1,604 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 70 min. Se inactivó con agua y se concentró para retirar el THF. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso, agua y después, salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se secó al vacío para dar el producto deseado (0,85 g, rendimiento del 118 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 854,5 (M+H)⁺.

III-30J. 3-(4-(2-(4-(2-Amino-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-2-(benciloxycarbonilamino)etil)-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il)propanoato de (S)-*terc*-butilo, sal 2 TFA: Se disolvió 3-(4-(2-(benciloxycarbonilamino)-2-(4-(2-bromo-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)etil)-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il)propanoato de (S)-*terc*-butilo (72 mg, 0,084 mmol) en DMSO (1 ml). Se añadieron L-prolina (5,83 mg, 0,051 mmol), yoduro de cobre (I) (4,82 mg, 0,025 mmol) y carbonato potásico (35,0 mg, 0,253 mmol). La mezcla se purgó con argón durante unos minutos y se añadió hidróxido de amonio (9,86 µl, 0,253 mmol). La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C en un baño de aceite durante 3 h. El producto se purificó por cromatografía de fase inversa (17,17 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un aceite de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 789,7 (M+H)⁺.

III-30K. Ácido (S)-3-(4-(2-(4-(2-amino-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-2-(benciloxycarbonilamino)etil)-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il)propanoico, sal 2 TFA: Se disolvieron 3-(4-(2-(4-(2-amino-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-2-(benciloxycarbonilamino)etil)-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il)propanoato de (S)-*terc*-butilo, 2 TFA (120 mg, 0,118 mmol) y L-cisteína (71,5 mg, 0,590 mmol) en DCM (5 ml)/TFA (1,667 ml). La mezcla se agitó a TA en Ar durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa (65 mg, rendimiento del 57,3 %) en forma de un aceite de color pardo transparente. EM (IEN) *m/z*: 733,6 (M+H)⁺.

III-30L. N-[(3S)-3-[(2E)-3-[5-Cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]prop-2-enamido]-20-(dimetilamino)-15-oxo-5,14,19,22,23-pentaazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-11-il]carbamato de metilo: A una solución de BOP (74,8 mg, 0,169 mmol) y DMAP (34,7 mg, 0,284 mmol) en DCM (25 ml) y DMF (2,5 ml) a TA se le añadió una solución de ácido (S)-3-(4-(2-(4-(2-amino-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-imidazol-2-il)-2-(benciloxycarbonilamino)etil)-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il)propanoico, 2 TFA (65 mg, 0,068 mmol) y DIEA (0,083 ml, 0,473 mmol) en DMF (2 ml) a través de una bomba de jeringa durante 3,5 h. La mezcla se agitó a TA durante 60 min. Se concentró para retirar DCM. El residuo se repartió entre EtOAc/agua. Las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa (25 mg, rendimiento del 44,6 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 715,6 (M+H)⁺.

III-30M. N-[(3S)-3-Amino-20-(dimetilamino)-15-oxo-5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-5,14,19,22,23-pentaazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-11-il]carbamato de metilo: El producto a partir de la parte III-30L (20 mg, 0,024 mmol) se disolvió en MeOH (3 ml). Se añadió una cantidad catalítica de Pd al 10 % sobre carbono activado (3 mg). La mezcla se puso en un globo de H₂ durante 70 min. Se filtró para retirar el catalizador. El filtrado se concentró y se secó al vacío para dar el producto deseado (14,71 mg, rendimiento del 74,6 %) en forma de un sólido. EM (IEN) *m/z*: 581,5 (M+H)⁺.

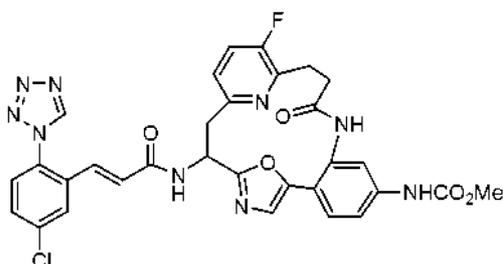
III-30N. N-[(3S)-3-Amino-20-(dimetilamino)-15-oxo-5-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-5,14,19,22,23-pentaazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4(23),6,8,10,12,18,20-octaen-11-il]carbamato de metilo: La mezcla del producto a partir de la parte III-30M (10 mg, 0,017 mmol) y HCl (0,6 ml, 2,400 mmol) (4 M en 1,4-dioxano) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 65 °C durante 1 h y después se enfrió a TA. La suspensión se disolvió en MeOH. Se concentró y se secó al vacío para dar el producto deseado (9,6 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 451,4 (M+H)⁺.

Ejemplo III-30: A una solución del producto a partir de la parte III-30N (9,52 mg, 17 µmol) en DMF (1 ml) se le añadió 3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilato de (E)-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (5,91 mg, 17 µmol) a TA y después se añadió gota a gota DIPEA (0,036 ml, 0,204 mmol) a 0-10 °C. El baño de refrigeración se retiró después de 10 min, y la mezcla de reacción se agitó a TA en argón durante 2 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (7,0 mg, rendimiento del 45,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,56 (s, 1 H) 8,03 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,68 - 7,77 (m, 2 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,32 - 7,42 (m, 3 H) 7,21 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,82 - 6,92 (m, 2 H) 5,51 - 5,62 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,51 - 3,62 (m, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 7 H) 3,01 - 3,13 (m, 2 H) 2,72 - 2,94 (m, 2 H). EM (IEN) *m/z*: 683,5 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 4,36 min.

Tabla III-3: Ejemplos III-22 a III-30:

Ej. n.º	R	R ³	R ^{6a}	R ^{7a}	CLEM [M+H] ⁺	HPLC TA (min.)
III-22		H	NHCO ₂ Me	Me	654,3	4,31
III-23 (S)		H	NHCO ₂ Me	Me	654,3	4,36
III-24 (S)		H	NHCO ₂ Me	Me	576,3	4,37
III-25 (S)		Cl	NHCO ₂ Me	Me	610,3	5,10
III-26 (S)		Cl	NHCO ₂ Me	Me	645,3	5,82
III-27 (S)		Cl	NHCO ₂ Me	Me	686,3	7,05
III-28 (S)		Cl	NHCO ₂ Me	Me	656,3	6,90
III-29 (S)		Cl	NHCO ₂ Me	Me	670,3	6,91
III-30 (S)		H	NHCO ₂ Me	N(Me) ₂	683,5	4,36

III-31. N-{3-[(2E)-3-[5-Cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]prop-2-enamido]-19-fluoro-15-oxo-23-oxa-5,14,22-triazatetraciclo[16.3.1.1^{4,7}.0^{8,13}]tricoso-1(22),4,6,8,10,12,18,20-octaen-11-il]carbamato de metilo



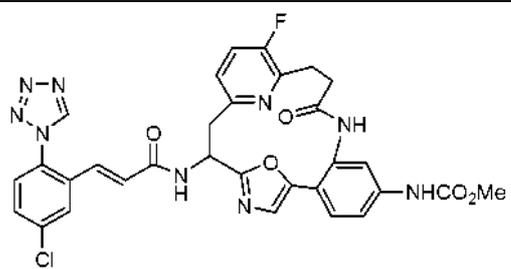
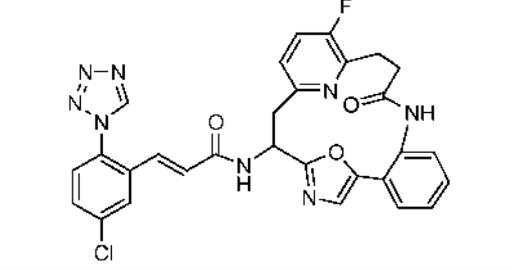
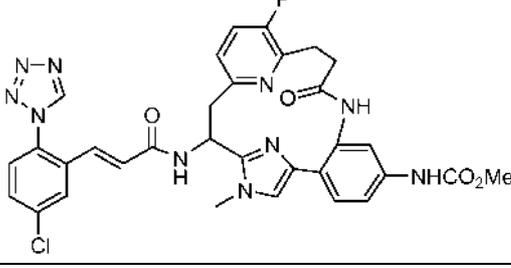
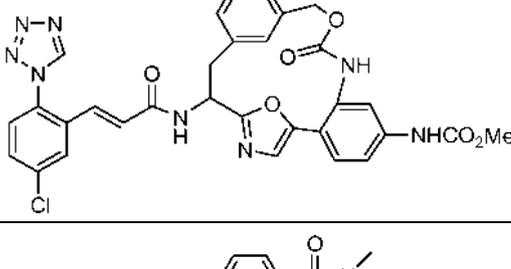
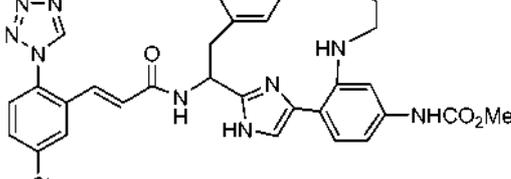
- III-31 A. 2-Amino-1-(2-bromo-4-nitrofenil)etanona, sal HCl: A una solución de 2-bromo-1-(2-bromo-4-nitrofenil)etanona (1,12 g, 3,47 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió diformilamida sódica (0,396 g, 4,16 mmol) a TA. La suspensión de reacción se agitó en argón a TA durante 2 h. Después, la reacción se calentó y se filtró. El sólido se lavó con acetonitrilo caliente. El disolvente se retiró del filtrado para dar un alquitrán de color oscuro. CL-EM (IEN) m/z : 286,9 (M+H)⁺. Al producto obtenido anteriormente se le añadieron 25 ml de solución (ac.) 4 N de HCl y la mezcla se calentó hasta reflujo. Después de agitar durante 1 h, la reacción se dejó en agitación a TA durante una noche. El disolvente se retiró para dar un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional. CL-EM (IEN) m/z : 258,9/261,0 (M+H)⁺.
- III-31B. 3-(6-(3-(2-(2-Bromo-5-nitrofenil)-2-oxoetilamino)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-oxopropil)-3-fluoropiridin-2-il)propanoato de metilo: A una solución de ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(5-fluoro-6-(3-metoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)propanoico (393 mg, 1,061 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron EDC (264 mg, 1,379 mmol) y HOBt (211 mg, 1,379 mmol), DIEA (0,185 ml mg, 1,061 mmol). Después de agitarse a TA durante 5 min, se añadió una solución de III-31A (314 mg, 1,061 mmol) y DIEA (0,185 ml mg, 1,061 mmol) (preparada añadiendo DIEA en una solución de amino cetona en 3 ml de DMF, que se volvió de color oscuro inmediatamente después de la adición de DIEA) a TA. La solución de color oscuro se agitó en argón a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M (1 x 15 ml) y salmuera (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 145 mg de III-31B (rendimiento del 22,5 %). CL-EM (IEN) m/z : 611,0/613,0 (M+H)⁺.
- III-31C. 3-(6-(2-(5-(2-Bromo-4-nitrofenil)oxazol-2-il)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-3-fluoropiridin-2-il)propanoato de metilo: A una solución de III-31B (145 mg, 0,237 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió reactivo de Burgess (283 mg, 1,186 mmol) a TA. La reacción se agitó en argón a TA y se volvió de un color rojo oscuro. Después de agitarse durante una noche, la reacción se calentó hasta reflujo (baño de aceite a ~45 °C) durante 2 h. La reacción se enfrió a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 64 mg de III-31C (rendimiento del 46 %) CL-EM (IEN) m/z : 593,0/594,9 (M+H)⁺.
- III-31D. 3-(6-(2-(5-(2-Bromo-4-(metoxicarbonilamino)fenil)oxazol-2-il)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-3-fluoropiridin-2-il)propanoato de metilo: A una solución de III-31C (64 mg, 0,108 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadieron NH₄Cl (57,7 mg, 1,079 mmol) y polvo de zinc (70,5 mg, 1,079 mmol) a TA. La reacción se agitó en argón a TA durante 2,5 h. El sólido se filtró y el disolvente se retiró del filtrado para dar un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) m/z : 563,0/565,0 (M+H)⁺. El sólido obtenido de esta manera se disolvió en DCM (10 ml), al que se le añadieron piridina (0,044 ml, 0,539 mmol) y cloroformiato de metilo (8,35 µl, 0,108 mmol) a 0 °C. Después de agitarse durante 15 min, se añadió agua para detener la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 63,6 mg de III-31D (rendimiento del 95 %). CL-EM (IEN) m/z : 621,0/623,0 (M+H)⁺.
- III-31E. 3-(6-(2-(5-(2-Amino-4-(metoxicarbonilamino)fenil)oxazol-2-il)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-3-fluoropiridin-2-il)propanoato de metilo: A una solución de III-31D (63 mg, 0,101 mmol) en DMSO (1,5 ml) se le añadieron NaN₃ (19,77 mg, 0,304 mmol), L-prolina (5,84 mg, 0,051 mmol), CuI (19,31 mg, 0,101 mmol) y K₂CO₃ (42,0 mg, 0,304 mmol) a TA. La reacción se agitó en argón a 90 °C. Después de 11 h, la reacción se enfrió a TA. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se añadió una solución de hidróxido de amonio para elaborar la fase acuosa transparente. La fase orgánica se separó y se lavó adicionalmente con salmuera (2 x). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar una mezcla sólida del producto deseado y el correspondiente intermedio de azida en aproximadamente una proporción de 1:1 de 49 mg. CL-EM (IEN) m/z : 558,1 (M+H)⁺.
- III-31F. Ácido 3-(6-(2-(5-(2-amino-4-(metoxicarbonilamino)fenil)oxazol-2-il)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-3-fluoropiridin-2-il)propanoico, sal TFA: A una solución de III-32E en THF/H₂O se le añadió LiOH (1,074 mg, 0,045 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1,0 M y se retiró la mayoría del disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 25 mg de III-31F (85 %). CL-EM (IEN) m/z : 544,1 (M+H)⁺.
- III-31G. N-{19-Fluoro-11-[(metoxicarbonil)amino]-15-oxo-23-oxa-5,14,22-triazatetraciclo[16,3,1,1^{4,7},0^{8,13}]tricoso-1(22),4,6,8,10,12,18,20-octaen-3-il}carbamato de *tert*-butilo: A una solución de DMAP (11,24 mg, 0,092 mmol) y BOP (61,0 mg, 0,138 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió una solución de III-31F (25 mg, 0,046 mmol) y DIEA (0,040 ml, 0,230 mmol) en DMF (2 ml) a TA a través de una bomba de jeringa. Después de agitar durante una noche, el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 5,5 mg

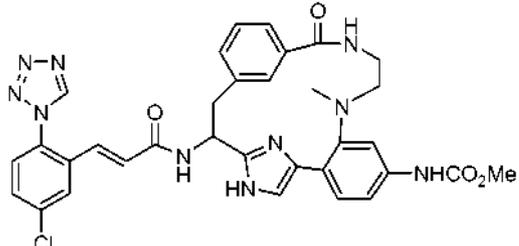
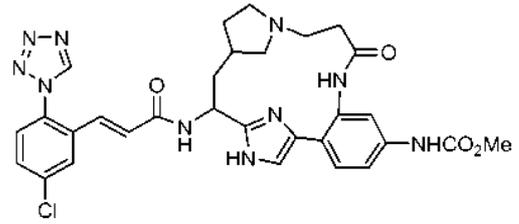
de III-31G (23 %). CL-EM (IEN) m/z : 526,1 (M+H)⁺.

Ejemplo III-31: A una solución de III-31G (5,5 mg, 10,47 μ mol) en DCM (1,5 ml) se le añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) a TA. La reacción se agitó en argón a TA durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo se secó *al vacío*. El intermedio obtenido de esta manera se disolvió en DMF (1 ml), al que se le añadieron 3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilato de (E)-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (3,64 mg, 10,47 μ mol) y DIEA (0,05 ml, 0,286 mmol). La reacción se agitó a TA durante 12 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar III-31 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,43 (1 H, s), 7,92 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,58 (1 H, dd, J = 8,41, 2,13 Hz), 7,46 - 7,53 (2 H, m), 7,32 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,27 (1 H, dd, J = 8,28, 1,76 Hz), 7,20 (1 H, t, J = 8,91 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 15,81 Hz), 7,00 (1 H, s), 6,97 (1 H, dd, J = 8,66, 3,39 Hz), 6,69 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,86 (1 H, dd, J = 10,16, 4,89 Hz), 5,80 - 5,93 (1 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,37 - 3,44 (2 H, m), 3,29 - 3,35 (2 H, m), 3,16 - 3,19 (1 H, m), 2,78 - 2,85 (1 H, m). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ ppm -77,21 (TFA, s), -130,84 (1 F, s). CL-EM (IEN) m/z : 658,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,681 min.

15

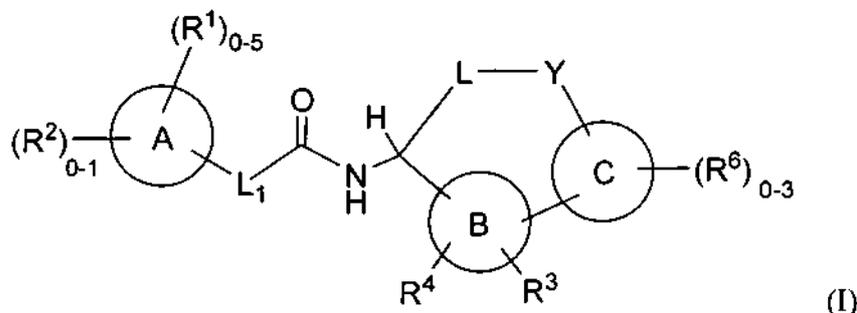
Tabla III-4: Ejemplos III-31 a III-37:

Ej. n.º	Estructura	CLEM [M+H] ⁺	HPLC TA (min)
III-31		658,1	7,68
III-32		585,0	7,85
III-33		671,3	5,03
III-34		640,2	5,35
III-35		667,3	5,27

III-36		667,3	5,37
III-37		632,2	3,94

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



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

en anillo A es independientemente un carbociclo C₃₋₁₀ o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

el anillo B es independientemente un anillo de benceno o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p;

el anillo C es independientemente un anillo de benceno o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, -CHR⁵-, -CHR⁵CHR⁵-, -CR⁵=CR⁵-, -C≡C-, -OCH₂-, -CHR⁵NH-, -CH₂O-, -SCH₂-, -SO₂CH₂-, -CH₂NH- y -CR⁵R⁵;

L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -alquilen C₁₋₆-(carbociclo C₃₋₈)-alquilen C₀₋₄- y -alquilen C₁₋₆-(heterociclo de 5 a 6 miembros)-alquilen C₀₋₄-; en donde dicho heterociclo comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde dicho alquilen está sustituido con 0-2 R⁷ y opcionalmente uno o más de los átomos de carbono de dicho alquilen pueden reemplazarse por O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CO, CONH, NHCO, OCONH, SO₂NH, NHCO₂, CON(alquilo C₁₋₄) o N(alquilo C₁₋₄)CO; en donde dichos carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-2 R^{7a};

Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), C(alquilo C₁₋₄)₂, O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), N(CO₂(alquilo C₁₋₄)), -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CON(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -OCON(alquilo C₁₋₄)-, -NHCONH-, -SO₂NH-, -NHCO₂- y -NHCO₂-;

R¹ se selecciona independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, OH, haloalquilo C₁₋₄, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CN, NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -OCH₂CO₂H, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -C(=NH)NH₂ y fenilo sustituido con 0-2 R^a;

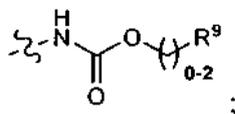
R² es independientemente un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2a};

R^{2a} se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, -CH₂OH, alcoxi C₁₋₄, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄) y -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂;

R³ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, OH, NH₂, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂CO₂H y cicloalquilo C₃₋₆;

R⁴ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄;

R⁵ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: H, halógeno, OH y alquilo C₁₋₄; R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CH(alquilo C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂CONH₂, y



R⁷ y R^{7a} se seleccionan, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, NH₂, CH₂NH₂, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CH₂O(alquilo C₁₋₄), CH₂O(CH₂)₁₋₄O(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CH₂CO₂H, CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄, -(CO)₀₋₁(CH₂)₀₋₁-carbociclo C₃₋₆ y -(CO)₀₋₁(CH₂)₀₋₁-(heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde dichos carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-2 R⁸;

R⁸ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, CHF₂, CF₃, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, y alquilo C₁₋₄;

R⁹ es un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), N(CO₂(alquilo C₁₋₄)), O y S(O)_p;

R^a se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, CF₃, alcoxi C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄;

p se selecciona independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: 0, 1 y 2.

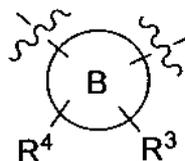
2. El compuesto de la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en donde:

el anillo A es independientemente un carbociclo de 6 miembros, un carbociclo de 9 a 10 miembros o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprenden: átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; el anillo B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: imidazol, oxazol, oxadiazol, triazol, piridina, piridazina, pirimidina y benceno; y

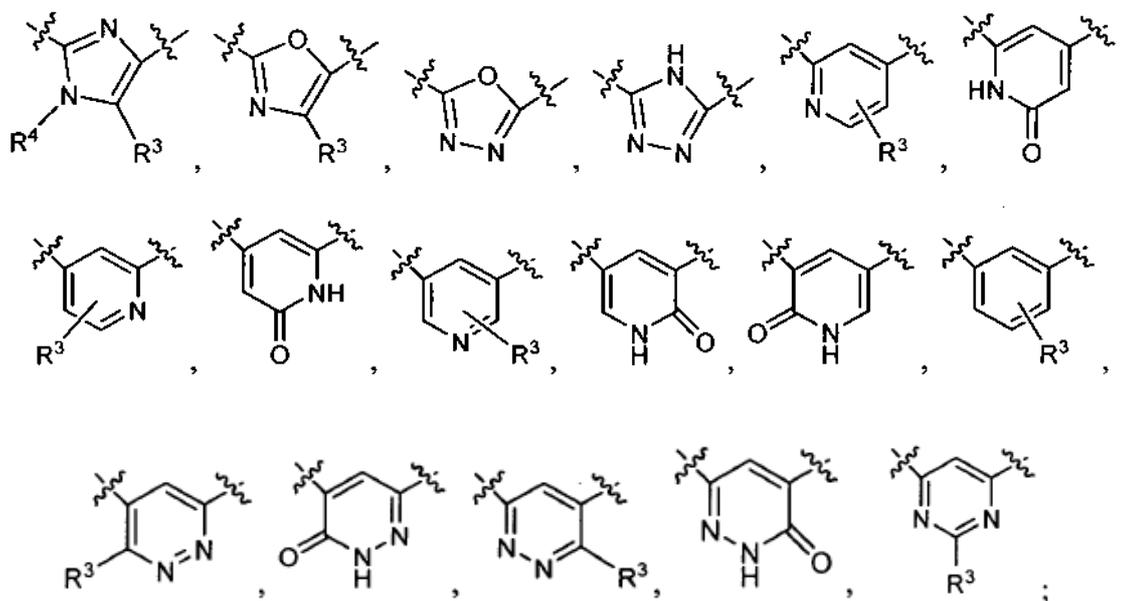
el anillo C se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: benceno, piridina, indazol, indol, benzoimidazol, quinolina, isoquinolina y quinazolina.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en donde:

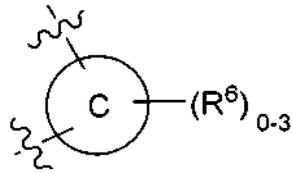
el anillo A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: benceno, ciclohexano, indano, tetrahidronaftaleno, naftaleno, dihidroisoxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, triazol, piperidina, indazol, indol, benzoimidazol, quinolina, isoquinolina, tetrahydroquinolina y tetrahydroisoquinolina;



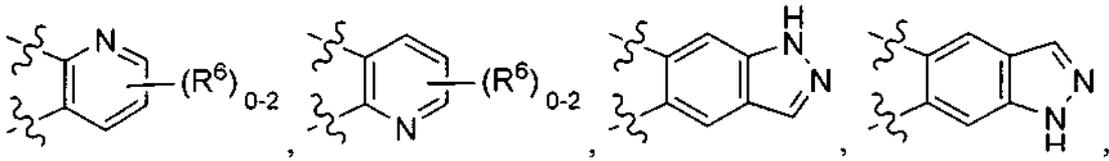
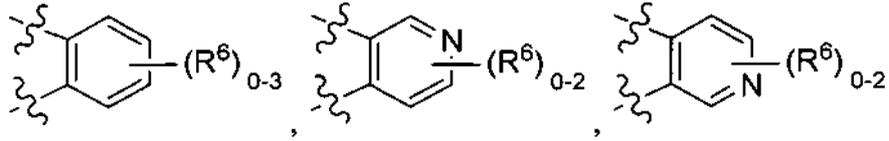
se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



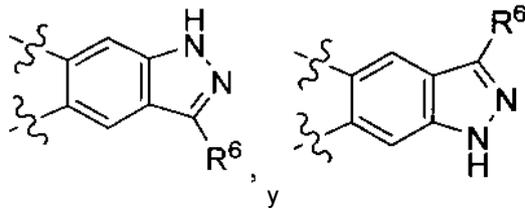
y



se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

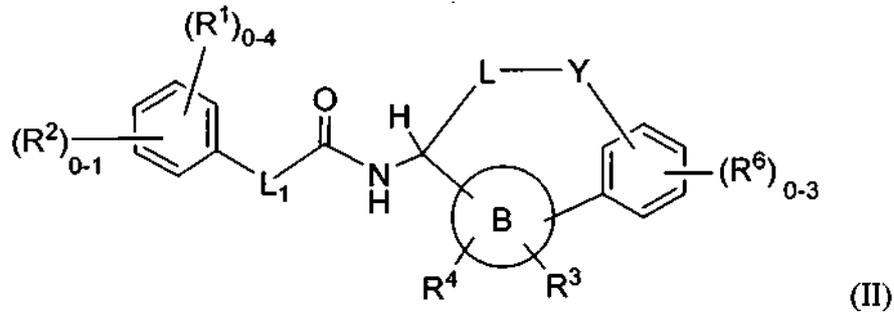


5



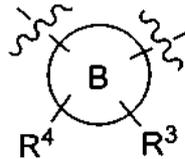
4. Un compuesto de Fórmula (II):

10



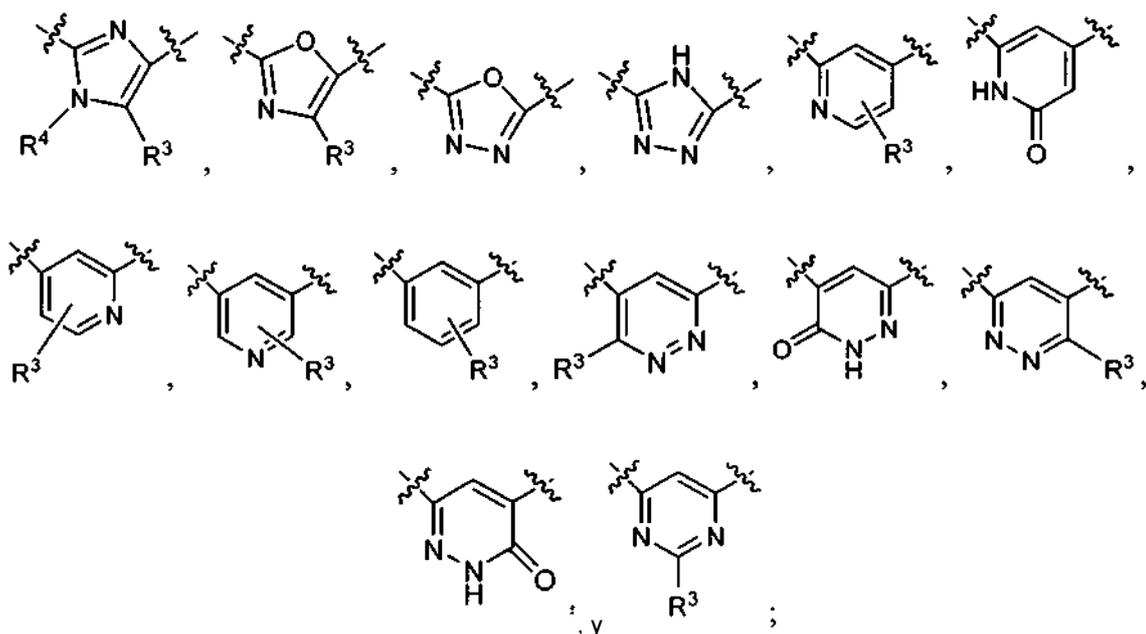
(II)

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



15

se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



5 L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, -CHR⁵CHR⁵-, -CR⁵=CHR⁵-, C≡C-, -OCH₂-, -CHR⁵NH-, -CH₂O-, -SCH₂-, -SO₂CH₂-, -CH₂NH- y -CR⁵R⁵-;

10 L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -alquilen C₁₋₆-(carbociclo C₃₋₈)-alquilen C₀₋₄- y -alquilen C₁₋₆-(heterociclo de 5 a 6 miembros)-alquilen C₀₋₄-; en donde dicho heterociclo comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde dicho alquilen está sustituido con 0-2 R⁷ y opcionalmente uno o más de los átomos de carbono de dicho alquilen pueden reemplazarse por O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CO, CONH, NHCO, OCONH, SO₂NH o CON(alquilo C₁₋₄); en donde dichos carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-2 R^{7a};

15 Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), C(alquilo C₁₋₄)₂, O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), N(CO₂(alquilo C₁₋₄))), -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CON(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -OCON(alquilo C₁₋₄)-, -NHCONH- y -SO₂NH-;

20 R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, OH, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO(alquilo C₁₋₄), -OCH₂CO₂H, -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, y -C(=NH)NH₂;

25 R² es independientemente un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2a};

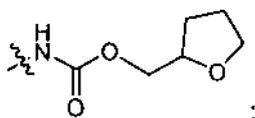
30 R^{2a} se selecciona, independientemente en cada aparición, seleccionado entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, -CH₂OH, alcoxi C₁₋₄, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄) y -CON(alquilo C₁₋₄)₂;

35 R³ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, OH, NH₂, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ y -CH₂CO₂H;

R⁴ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄;

40 R⁵ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: H, halógeno, OH y alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CH(alquilo C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂CONH₂, y

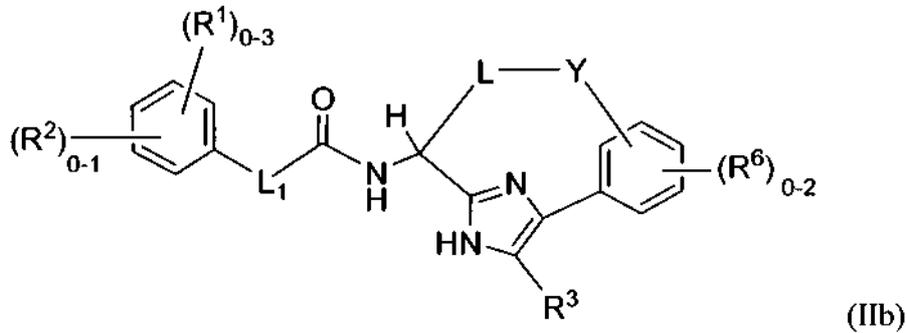
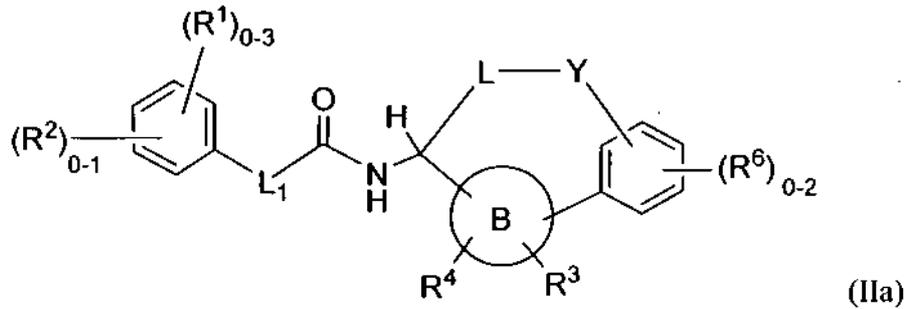


40 R⁷ y R^{7a} se seleccionan, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, CHF₂, CF₃, N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CH₂O(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CH₂CO₂H, CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)

4)(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄ y -(CO)₀₋₁(heterociclo de 4 a 6 miembros que comprenden átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R⁸;

5 R⁸ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, CHF₂, CF₃, alcoxi C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; y p se selecciona independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: 0, 1 y 2.

5. El compuesto de la reivindicación 4 que tienen Fórmula (IIa) o Fórmula (IIb):

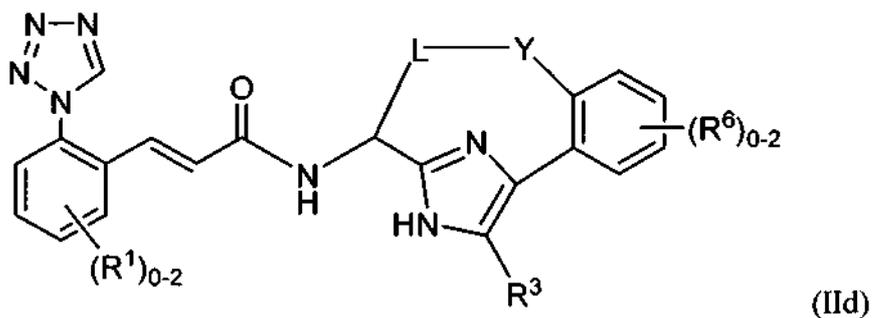
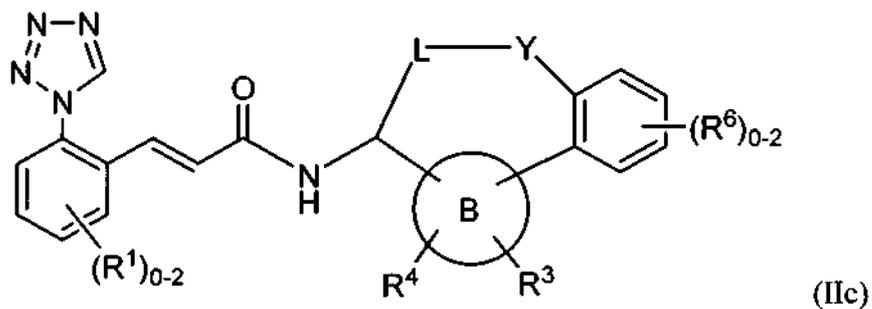


10

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

15

6. El compuesto de la reivindicación 4 que tiene Fórmula (IIc) o Fórmula (IId):

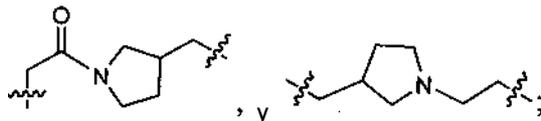


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene las Fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc) o (IId), un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en donde:

L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C- y -CH₂NH-;

L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -(CH₂)₁₋₂-(fenileno)-(CH₂)₀₋₃-, -CH₂O(CH₂)₁₋₄-(fenileno)-(CH₂)₀₋₃-, -(CH₂)₁₋₂-(fenileno)-CONH(CH₂)₀₋₂-, -(CH₂)₁₋₂-fenileno-CON(alquil C₁₋₄)(CH₂)₀₋₂-, -(CH₂)₁₋₂-(piridinileno)-(CH₂)₀₋₃-, -CH₂-pirimidinileno-(CH₂)₀₋₃-,

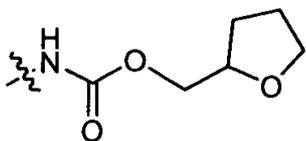


en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-2 R^{7a};

Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), C(alquilo C₁₋₄)₂, O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), N(CO₂(alquilo C₁₋₄)), -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CON(alquil C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-;

R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre: halógeno, CN, OH, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, -C(=NH)NH₂, -C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -SO₂NH₂;

R³ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, OH, NH₂, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₄), -C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂ y -CH₂CO₂H; y R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CH(alquil C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, y



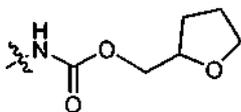
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene las Fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc) o (IId) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en donde:

L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace, -CH₂CH₂- y -CH=CH-;

R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CH₂F, CHF₂, CF₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, CO(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -C(=NH)NH₂;

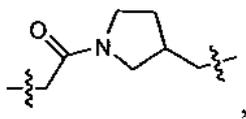
R³ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, CN, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄) y alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, OH, CF₃, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), NH₂, -CH₂NH₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CO₂H, -NHCO₂CH₂CH(alquil C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), y



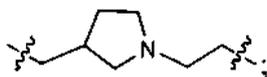
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene las Fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc) o (IId) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en donde:

L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -CH₂-fenileno-(CH₂)₀₋₃-, -CH₂O(CH₂)₂₋₄-fenileno-(CH₂)₀₋₁-, -CH₂-fenileno-CONH(CH₂)₀₋₂-, -CH₂-fenileno-CON(alquil C₁₋₄)(CH₂)₀₋₂-, -CH₂-piridinileno-(CH₂)₀₋₃-, -CH₂-pirimidinileno-(CH₂)₀₋₃-,



y

5



en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-1 R^{7a};

Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CH₂, O, NH, N(alquilo C₁₋₄), N(CO₂(alquilo C₁₋₄)), -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CON(alquil C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-; y

10

L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace y -CH=CH-;

R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), CN, CH₂F, CHF₂, OCHF₂, NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -C(=NH)NH₂;

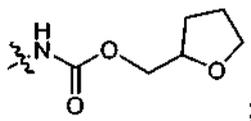
15

R³ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo C₁₋₄ y CN;

R⁶ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CO₂H, -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CH(alquil C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄),

20

y

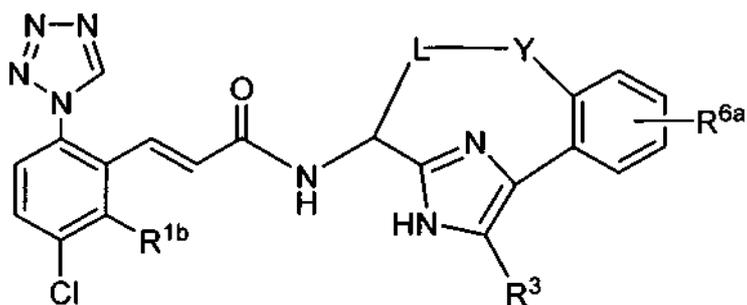


y

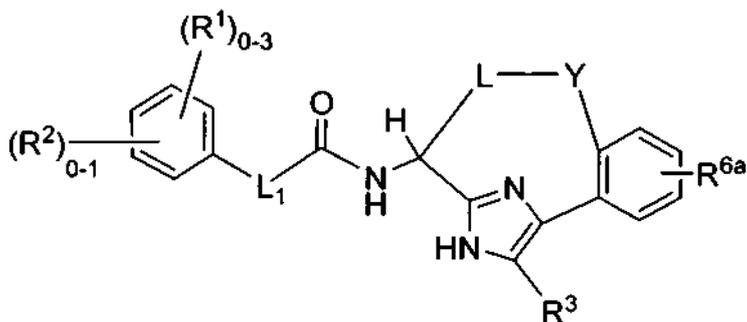
R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄ y N(alquilo C₁₋₄)₂.

25

10. Un compuesto de Fórmula (III) o Fórmula (IIIa):



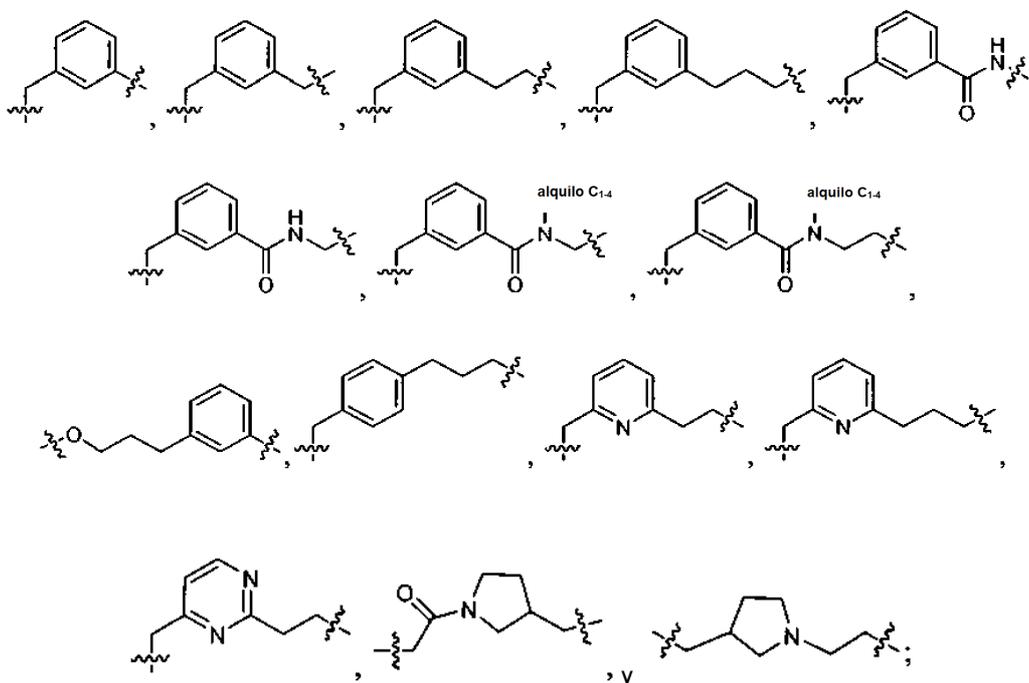
(III)



(IIIa)

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

L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



5

en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-1 R^{7a};

Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CH₂, O, NH, N(alquilo C₁₋₄), N(CO₂(alquilo C₁₋₄)), -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-, -CON(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-;

L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace y -CH=CH-;

10 R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), CN, CH₂F, CHF₂, OCHF₂, NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -C(=NH)NH₂;

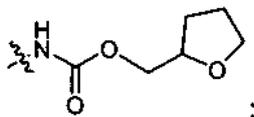
R^{1b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y halógeno;

R² es independientemente un heterociclo de 5 miembros seleccionado entre: triazolilo y tetrazolilo;

15 R³ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo C₁₋₄ y CN;

R^{6a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halógeno, NH₂, CO₂H, CONH₂, CO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CO₂H, -NHCO₂CH₂CH(alquilo C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄), y

20

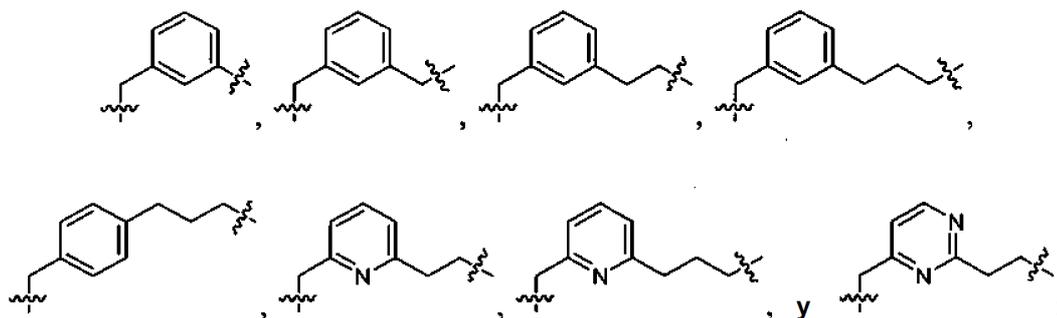


y

R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄ y N(alquilo C₁₋₄)₂.

25 11. El compuesto de la reivindicación 10 o el estereoisómero, el tautómero, la sal farmacéuticamente aceptable, el solvato del mismo, en donde:

L se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

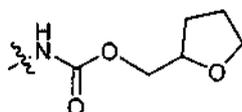


en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-1 R^{7a};

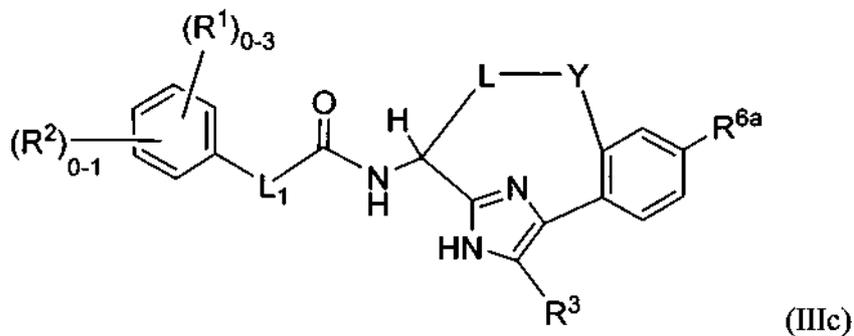
Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CH₂, O, NH, -CONH-, -NHCO-, -CONHCH₂-,
 5 -CON(alquilo C₁₋₄)CH₂-, -OCONH-, -NHCONH- y -SO₂NH-;

R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄,
 OH, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), CN, CH₂F, CHF₂, OCHF₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄) y -C(=NH)NH₂; y

R^{6a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halógeno, NH₂, CO₂H, CONH₂, -
 10 NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CH(alquilo C₁₋₄)O(alquilo C₁₋₄),
 y

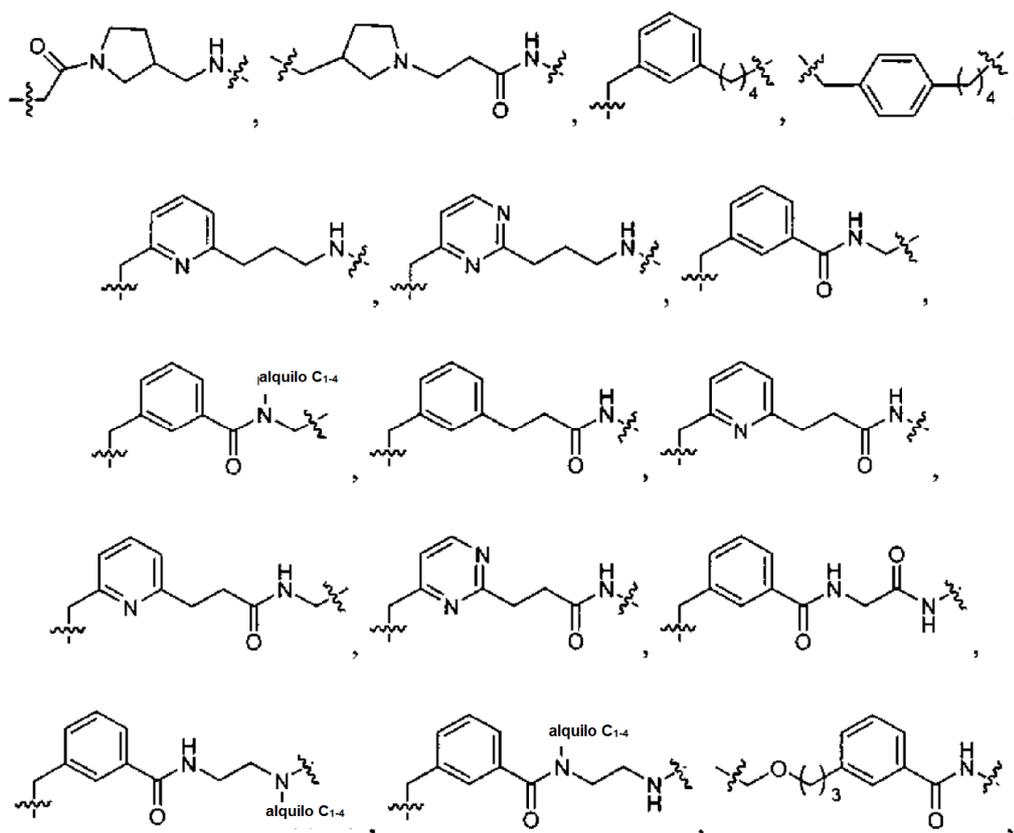


12. Un compuesto de Fórmula (IIIc):

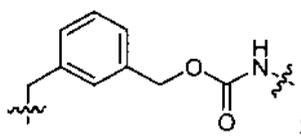


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en donde:

20 L-Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:



y



5

en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-1 R^{7a};

L₁ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: un enlace y -CH=CH-;

10 R¹ se selecciona, independientemente en cada aparición, entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), CN, CHF₂ y OCHF₂;

R² es independientemente un heterociclo de 5 miembros seleccionado entre: pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

R³ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: H y halógeno;

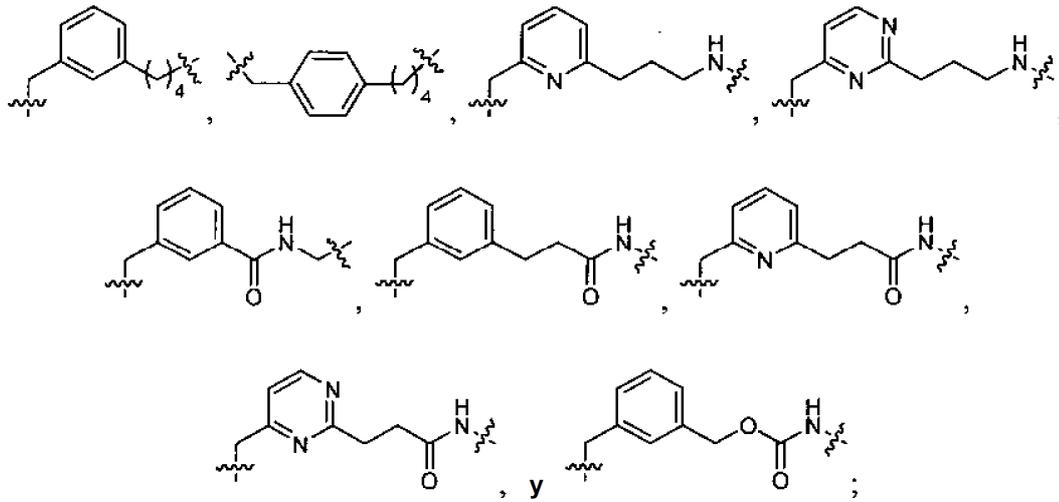
15 R^{6a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halógeno, NH(alquilo C₁₋₄) y NHCO₂(alquilo C₁₋₄); y

R^{7a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂.

13. El compuesto de la reivindicación 12 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en donde:

20

L-Y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:



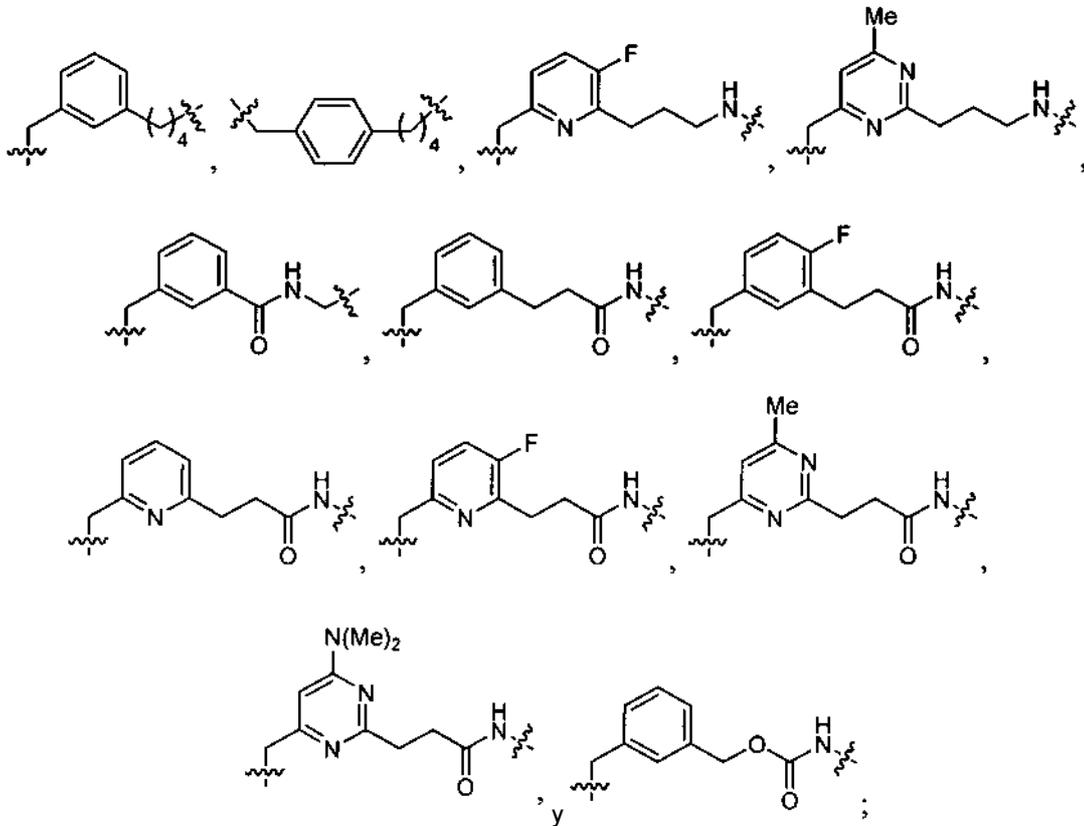
en donde cada resto del anillo está sustituido con 0-1 R^{7a};

R² es independientemente triazolilo o tetrazolilo; y

5 R^{6a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halógeno y NHCO₂(alquilo C₁₋₄).

14. El compuesto de las reivindicaciones 12 o 13 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en donde:

10 L-Y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:



15

R¹ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: F, Cl, Me, OMe, COMe, CN, CHF₂ y OCHF₂;

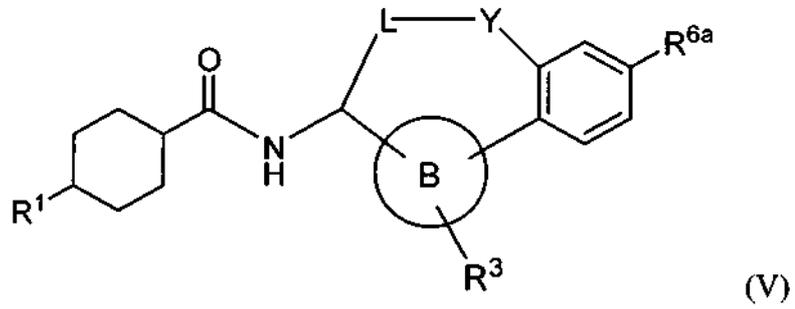
R^{1b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y F;

20 R² es tetrazolilo;

R³ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: H y Cl; y

R^{6a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, F y NHCO₂Me.

15. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2 o 3 que tiene Fórmula (V):



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

el anillo B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: imidazol y piridina; y
 R¹ se selecciona, independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₄ y CH₂NH₂.