

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-097960- -00000-0000

Fecha: 2014-05-07 16:09:35

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 10

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPUESTOS DE TETRAHIDRO-
ISOQUINOLINA SUSTITUIDOS COMO
INHIBIDORES DEL FACTOR XIA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE BRISTOL MYERS SQUIBB

DOMICILIO NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO AVARO CORREA.

22. BOGOTÁ, D.C., 07 DE MAYO DE 2014.



No. 14-097960- -00000-0000

Fecha: 2014-05-07 16:09:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/059969	Fecha 12/10/2012
Publicación Internacional No.		WO/2013/056060	Fecha 18/04/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPUESTOS DE TETRAHIDROISOQUINOLINA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DEL FACTOR XIA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
C07D 217/26 (2006.01), A61K 31/437 (2006.01), A61K 31/4375 (2006.01), A61K 31/4725 (2006.01), A61P 7/02 (2006.01), C07D 401/04 (2006.01), C07D 401/10 (2006.01), C07D 401/14 (2006.01), C07D 413/14 (2006.01), C07D 471/10 (2006.01), C07D 487/04 (2006.01), C07D 487/08 (2006.01), C07D 487/10 (2006.01), C07D 491/10 (2006.01)			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1. BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000		6341500	
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
Princeton		Alvaro.correa@bakerm ckenzie.com	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
New Jersey		Estados Unidos de América	
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ORWAT		Michael J.	1. Estados Unidos de América
2. PINTO		Donald J.P.	2. Estados Unidos de América
3. SMITH II		Leon M.	3. Estados Unidos de América
4. SRIVASTAVA		Shefali	4. India
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América	New Jersey	Pennington	311 Pennington-Rocky Hill Road Pennington, New Jersey 08534
2. Estados Unidos de América	New Jersey	Pennington	311 Pennington-Rocky Hill Road Pennington, New Jersey 08534
3. Estados Unidos de América	New Jersey	Pennington	311 Pennington-Rocky Hill Road Pennington, New Jersey 08534
4. India	Karnataka	Bangalore	Syngene International Limited Biocon Park, Plot Nos. 2&3 Bommasandra IV Phase Jigani Link Road Bangalore Karnataka 560099
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

2

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS Correa		NOMBRES Alvaro	IDENTIFICACIÓN C.C. 79.143.366 T.P. 20.281
DIRECCIÓN	Av. 82 No. 10-62 Piso 5		No. TELÉFONO 6341500
CIUDAD	Bogotá		CORREO ELECTRÓNICO Alvaro.correa@bakermckenzie.com
PAÍS	Colombia		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América		US	61/547,292	14/10/2011

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>	
☐ SI ☒ NO	
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.	

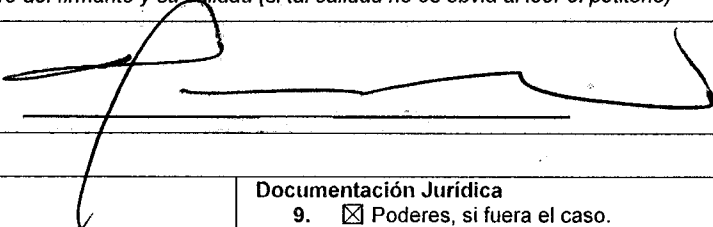
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>	
☐ SI ☒ NO	
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.	

13	REDUCCIÓN DE TASAS
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>	
☐ SI ☒ NO	
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.	
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐	
Universidades públicas o privadas ☐	
Entidades sin ánimo de lucro ☐	

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.	

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0038306 N° 14-0001840 N° 14-0027294	Fecha 08/04/2014 Fecha 08/04/2014 Fecha 08/04/2014
----	--	---	--

16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>
	

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 13 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 11 Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	

4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☒ Anexo formato digital.	12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.
---	---

RECIBO DE PAGO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

1314/045

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0038306

Bogotá D.C., Abril 08 de 2014 - 16:53:25

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596562094	08/04/2014	123.717.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-097960-00000-0000

Fecha: 2014-05-07 16:09:35
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 10

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 8 de 2014 - 16:53:52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0041445

Bogotá D.C., Abril 16 de 2014 - 12:29:14

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	1840	09/01/2014		62.000.00
RECIBO DE CA	999999999	27294	12/03/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	38241	08/04/2014		773.000.00
RECIBO DE CA	999999999	38409	08/04/2014		386.000.00
RECIBO DE CA	999999999	38410	08/04/2014		386.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

3 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

31.000.00

93.000.00

\$93.000.00

SON: **NOVENTA Y TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-097960- -00000-0000

Fecha: 2014-05-07 16:09:35

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 10

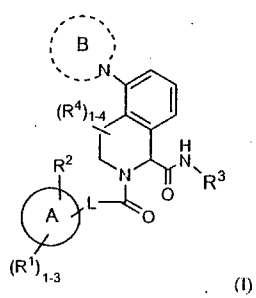
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 16 de 2014 - 12:29:15

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) No. 32) Fecha (33) País 61/547,292 14/10/2011 US		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (72) Inventor(es) ORWAT, Michael J. PINTO, Donald J.P. SMITH II, Leon M. SRIVASTAVA, Shefali (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 14/05/2014 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 12/10/2012 No. de solicitud PCT/US2012/059969		(87) Publicación internacional Fecha: 18/04/2013 N° publicación: WO/2013/056060	
(54) Titulo: COMPUESTOS DE TETRAHIDROISOQUINOLINA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DEL FACTOR XIA			

Resumen:
La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



o sus estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, en donde todas las variables son como se definen en la presente. Estos compuestos son inhibidores del factor Xla y/o caliceína plasmática que se pueden usar como medicamentos.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY			
(72) Inventor(es) ORWAT, Michael J.; PINTO, Donald J.P.; SMITH II, Leon M.; SRIVASTAVA, Shefali			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/547,292	14/10/2011	US
(85) Fecha inicio fase nacional: 14/05/2014		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 18/04/2013	
Fecha de presentación de la solicitud: 12/10/2012		N° publicación: WO/2013/056060	
No. de solicitud PCT/US2012/059969			
(54) Título: COMPUESTOS DE TETRAHIDROISOQUINOLINA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DEL FACTOR XIA			



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION _____ PCT X MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s)

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

(72) Inventor(es)

ORWAT, Michael J.; PINTO, Donald J.P.; SMITH II, Leon M.; SRIVASTAVA, Shefali

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad
61/547,292

(32) Fecha
14/10/2011

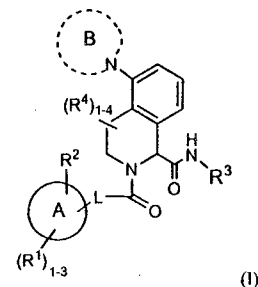
(33) País
US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 14/05/2014

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 12/10/2012
No. de solicitud PCT/US2012/059969

(87) Publicación internacional:

Fecha: 18/04/2013
No. Publicación : WO/2013/056060

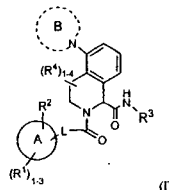


(54) Título:

COMPUESTOS DE TETRAHIDROISOQUINOLINA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DEL FACTOR XIA

(57) Resumen:

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



o sus estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, en donde todas las variables son como se definen en la presente. Estos compuestos son inhibidores del factor Xla y/o caliceína plasmática que se pueden usar como medicamentos.

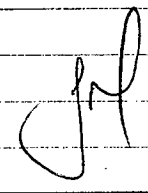
9

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 5 7	Recorrido: 4
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14 - 97960 -	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 6 ARCHIVOS: 6 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS. EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO 9





No. 14-097960- -00000-0000

Fecha: 2014-05-07 16:09:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10



ADN

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



(51) International Patent Classification:

C07D 217/26 (2006.01) **C07D 487/08** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **C07D 487/10** (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) **C07D 491/10** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61P 7/02** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **A61K 31/4725** (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) **A61K 31/437** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/4375** (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2012/059969

(22) International Filing Date:

12 October 2012 (12.10.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/547,292 14 October 2011 (14.10.2011) US

(71) **Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
[US/US]; Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 (US).

(72) **Inventors: ORWAT, Michael J.**; c/o Bristol-Myers
Squibb Company, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pen-
nington, New Jersey 08534 (US). **PINTO, Donald J.P.**;
c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Penning-
ton-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534 (US).
SMITH II, Leon M.; c/o Bristol-Myers Squibb Company,
311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey
08534 (US). **SRIVASTAVA, Shefali**; c/o Syngene Inter-
national Limited, Biocon Park, Plot Nos. 2&3, Bommas-
andra IV Phase Jigani Link Road, Bangalore, Karnataka
560099 (IN).

(74) **Agents: LIU, Hong et al.**; Bristol-Myers Squibb Company,
P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(81) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

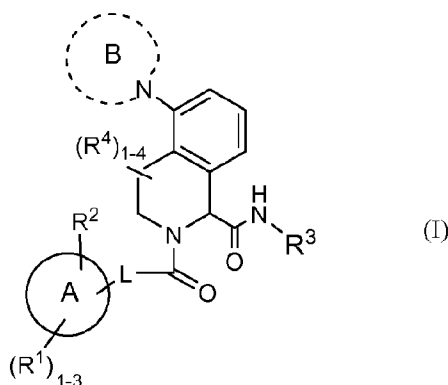
Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) **Title:** SUBSTITUTED TETRAHYDROISOQUINOLINE COMPOUNDS AS FACTOR XIA INHIBITORS



(57) **Abstract:** The present invention provides compounds of Formula (I): or stereoisomers, pharmaceutically acceptable salts there-
of, wherein all of the variables are as defined herein. These compounds are inhibitors of factor XIa and/or plasma kallikrein which
may be used as medicaments.

SUBSTITUTED TETRAHYDROISOQUINOLINE COMPOUNDS AS FACTOR XIA
INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

5 **[0001]** The present invention provides novel substituted tetrahydroisoquinoline (THQ) compounds, and their analogues thereof, which are inhibitors of factor XIa or plasma kallikrein, compositions containing them, and methods of using them, for example, for the treatment or prophylaxis of thromboembolic disorders.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Thromboembolic diseases remain the leading cause of death in developed countries despite the availability of anticoagulants such as warfarin (COUMADIN[®]), heparin, low molecular weight heparins (LMWH), and synthetic pentasaccharides and antiplatelet agents such as aspirin and clopidogrel (PLAVIX[®]). The oral anticoagulant warfarin, inhibits the post-translational maturation of coagulation factors VII, IX, X and prothrombin, and has proven effective in both venous and arterial thrombosis. However, its usage is limited due to its narrow therapeutic index, slow onset of therapeutic effect, numerous dietary and drug interactions, and a need for monitoring and dose adjustment. Thus discovering and developing safe and efficacious oral anticoagulants for the prevention and treatment of a wide range of thromboembolic disorders has become increasingly important.

[0003] One approach is to inhibit thrombin generation by targeting the inhibition of coagulation factor XIa (FXIa). Factor XIa is a plasma serine protease involved in the regulation of blood coagulation, which is initiated *in vivo* by the binding of tissue factor (TF) to factor VII (FVII) to generate factor VIIa (FVIIa). The resulting TF:FVIIa complex activates factor IX (FIX) and factor X (FX) that leads to the production of factor Xa (FXa). The generated FXa catalyzes the transformation of prothrombin into small amounts of thrombin before this pathway is shut down by tissue factor pathway inhibitor (TFPI). The process of coagulation is then further propagated via the feedback activation of Factors V, VIII and XI by catalytic amounts of thrombin. (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007).) The resulting burst of thrombin converts fibrinogen to fibrin that polymerizes to form the structural framework of a blood

clot, and activates platelets, which are a key cellular component of coagulation (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003)). Therefore, factor XIa plays a key role in propagating this amplification loop and is thus an attractive target for anti-thrombotic therapy.

5

SUMMARY OF THE INVENTION

[0004] The present invention provides novel substituted tetrahydroisoquinoline compounds, and their analogues thereof, including stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, or solvates thereof, which are useful as selective inhibitors of serine protease enzymes, especially factor XIa and/or plasma kallikrein.

[0005] The present invention also provides processes and intermediates for making the compounds of the present invention.

[0006] The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising a pharmaceutically acceptable carrier and at least one of the compounds of the present invention or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, or solvates thereof.

[0007] The compounds of the invention may be used in the treatment and/or prophylaxis of thromboembolic disorders.

[0008] The compounds of the present invention may be used in therapy.

[0009] The compounds of the present invention may be used for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of a thromboembolic disorder.

[0010] The compounds of the invention can be used alone, in combination with other compounds of the present invention, or in combination with one or more, preferably one to two, other agent(s).

[0011] These and other features of the invention will be set forth in expanded form as the disclosure continues.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0012] The invention is illustrated by reference to the accompanying drawings described below.

[0013] Figure 1 shows the observed and calculated (room temperature) powder X-ray diffraction patterns ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) of Form HCl:SA-1 of crystalline (S,E)-4-(2-(3-

(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid.

[0014] Figure 2 shows the observed and calculated (room temperature) powder X-ray diffraction patterns ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) of Form H.5-1 of crystalline (S,E)-4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid.

[0015] Figure 3 shows the observed powder X-ray diffraction patterns ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å) of Form P13 of crystalline (S,E)-4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid.

[0016] Figure 4 is a differential scanning calorimetry thermogram of Form HCl:SA-1 of crystalline (S,E)-4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid.

[0017] Figure 5 is a differential scanning calorimetry thermogram of Form P13 of crystalline (S,E)-4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid.

[0018] Figure 6 is a differential scanning calorimetry thermogram of Form H.5-1 of crystalline (S,E)-4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid.

[0019] Figure 7 is a thermogravimetric analysis thermogram of Form HCl:SA-1 of crystalline (S,E)-4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid.

[0020] Figure 8 is a thermogravimetric analysis thermogram of Form P13 of crystalline (S,E)-4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid.

[0021] Figure 9 is a thermogravimetric analysis thermogram of Form H.5-1 of crystalline (S,E)-4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid.

[0022] Figure 10 is a C-13 CPMASA spectrum diagram of Form P13 of crystalline (S,E)-4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-

oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid. The spinning sidebands are labeled with “ssb.”

[0023] Figure 11 is a F-19 CPMAS spectrum (with proton decoupling) diagram of Form P13 of crystalline (S,E)-4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-

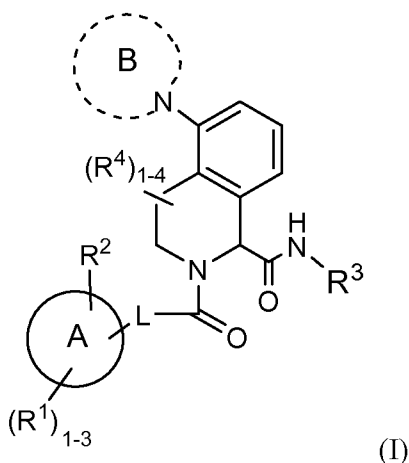
5 yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid. The spinning side bands are labeled and were confirmed by varying the spinning speed.

10

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

I. COMPOUNDS OF THE INVENTION

[0024] In a first aspect, the present invention provides compounds of Formula (I):



15 or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, or solvates thereof, wherein:

ring A is C₃₋₆ carbocycle;

ring B is 4- to 7-membered heterocycle containing carbon atoms and 0-3 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, NR⁶, O, and S(O)_p;

20 optionally, ring B forms a fused ring or spiro ring with a 4- to 7-membered heterocycle containing carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of NR⁶, O, and S(O)_p; ring B, including the fused ring or spiro ring is substituted with 1-3 R⁵;

L is selected from the group consisting of: -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰-,

-C≡C-, -CHR¹⁰NH-, -NHCHR¹⁰-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SO₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -NHCH₂-, and -CH₂NH-;

R¹, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, OH, SH, CHF₂, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, COC₁₋₄ alkyl, CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CH₂NH₂,
 5 -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ alkyl), -NHCO(C₁₋₄ alkyl), -NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHSO₂(C₁₋₄ alkyl), and -SO₂NH₂, and -C(=NH)NH₂;

R² is selected from the group consisting of: H, halo, CN, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₆haloalkyl, C₁₋₆haloalkoxy, CO(C₁₋₄ alkyl), CONH₂, CO₂H,
 10 CH₂NH₂, and a 5- to 7-membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, NRC, O, and S(O)_p, wherein said heterocycle is substituted with 0-2 R^{2a};

R^{2a}, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, C₁₋₄ alkyl, -CH₂OH, C₁₋₄ alkoxy, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H,
 15 CO₂(C₁₋₄ alkyl), CO(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂OC₁₋₄alkyl, -CH₂NH₂-, CONH(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ alkyl), and -SO₂N(C₁₋₄ alkyl)₂;

R³ is selected from the group consisting of: C₁₋₆ alkyl substituted with 1-3 R^{3a}, - (CH₂)_n-C₃₋₁₀ carbocycle substituted with 0-3 R^{3a} or -(CH₂)_n-5-10 membered heterocycle
 20 containing carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, NR⁷, O, and S(O)_p; wherein said heterocycle is substituted with 0-3 R^{3a};

R^{3a}, at each occurrence, is selected from the group consisting of: =O, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, C₁₋₄ alkoxy, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), CONH₂, CONH(C₁₋₆ alkyl), CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH-C₁₋₄ alkylene-CO₂(C₁₋₄ alkyl),
 25 -CONHCO₂C₁₋₄ alkyl, -CONH-C₁₋₄ alkylene-NHCO(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylene-CONH₂, -NHCOC₁₋₄ alkyl, -NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), -C₁₋₄ alkylene-NHCO₂C₁₋₄ alkyl, R^f, CONHR^f, and -CO₂R^f;

R⁴, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo and C₁₋₄ alkyl;

R^5 , at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, =O, halo, C_{1-4} alkyl, OH, CN, NH_2 , $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, NO_2 , C_{1-4} alkoxy, $-OCO(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-O-C_{1-4}$ alkylene- $O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-O-C_{1-4}$ alkylene- $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONH_2$, $-(CH_2)_2CONH_2$, $-CONR^9(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONR^9-C_{1-4}$ alkylene- $O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, -
 5 $CON(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-CONR^9-C_{1-4}$ alkylene- $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-CON(C_{1-4} \text{ alkyl})-C_{1-4}$ alkylene- $O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONR^9-C_{1-4}$ alkylene- $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NR^9COC_{1-4} \text{ alkyl}$, $-NR^9CO_2C_{1-4} \text{ alkyl}$, $-NR^9CONH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NR^9CONR^9-C_{1-4}$ alkylene- $CO_2C_{1-4} \text{ alkyl}$, $-NR^9-C_{1-4}$ alkylene- $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, R^8 , $-OR^8$, $-O-C_{1-4}$ alkylene- R^8 , $-COR^8$, $-CO_2R^8$, $-CONR^9R^8$, $-NR^9COR^8$, $-NR^9CO_2R^8$, and $-NR^9CONR^9R^8$;

10 R^6 is selected from the group consisting of: H, C_{1-4} alkyl, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CO(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONH_2$, $-CO-C_{1-4}$ alkylene- $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-(CH_2)_2N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-CONR^9(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONR^9-C_{1-4}$ alkylene- $O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONR^9-C_{1-4}$ alkylene- $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-CONR^9-C_{1-4}$ alkylene- $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CON(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, R^8 , $-COR^8$, $-CO_2R^8$, and $-CONR^9R^8$;

15 R^7 , at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, C_{1-4} alkyl, $COC_{1-4} \text{ alkyl}$, $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, CO_2Bn , $-CONH-C_{1-4}$ alkylene- $CO_2C_{1-4} \text{ alkyl}$, phenyl, benzyl, and $-CO_2-C_{1-4}$ alkylene-aryl;

R^8 , at each occurrence, is selected from the group consisting of:
 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbocycle substituted with 0-3 R^c and $-(CH_2)_n-5-10$ membered
 20 heterocycle containing carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, NR^d , O, and $S(O)_p$; wherein said carbocycle and heterocycle are optionally substituted with =O;

R^9 , at each occurrence, is selected from the group consisting of: H and C_{1-4} alkyl;

R^{10} , at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, OH,
 25 and C_{1-4} alkyl;

R^c is, independently at each occurrence, selected from the group consisting of: H, C_{1-4} alkyl, $COC_{1-4} \text{ alkyl}$, $CO_2C_{1-4} \text{ alkyl}$, and CO_2Bn ;

R^d is, independently at each occurrence, selected from the group consisting of: H, C_{1-4} alkyl, $CO(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$,

-CONH-C₁₋₄ alkylene-CO₂C₁₋₄ alkyl, CO₂Bn, R^f, and CONHR^f;

R^e is, independently at each occurrence, selected from the group consisting of:

=O, halo, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, OCF₃, NH₂, NO₂, N(C₁₋₄ alkyl)₂, CO(C₁₋₄ alkyl),

CO(C₁₋₄ haloalkyl), CO₂(C₁₋₄ alkyl), CONH₂, -CONH(C₁₋₄ alkyl), -CONHPh, -

5 CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH-C₁₋₄ alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH-C₁₋₄ alkylene-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), R^f, COR^f, CO₂R^f and CONHR^f;

R^f is, independently at each occurrence, selected from the group consisting of:

-(CH₂)_n-C₃₋₆ cycloalkyl, -(CH₂)_n-phenyl, and -(CH₂)_n-5- to 6- membered heterocycle

10 containing carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, NR^c, O, and S(O)_p; wherein each ring moiety is substituted with 0-2 R^g;

R^g is, independently at each occurrence, selected from the group consisting of:

=O, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, C₁₋₄ alkoxy, and NHCO(C₁₋₄ alkyl);

n, at each occurrence, is selected from 0, 1, 2, 3, and 4; and

15 p, at each occurrence, is selected from 0, 1, and 2.

[0025] In a second aspect, the present invention provides compounds of Formula (I) or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts thereof, within the scope of the first aspect, wherein:

20 ring A is C₃₋₆ carbocycle;

ring B is 4- to 7-membered heterocycle containing carbon atoms and 0-3

additional heteroatoms selected from the group consisting of N, NR⁶, O, and S(O)_p;

optionally, ring B forms a fused ring or spiro ring with a 4- to 7-membered heterocycle

containing carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of NR⁶,

25 O, and S(O)_p; ring B, including the fused ring or spiro ring is substituted with 1-3 R⁵;

L is selected from the group consisting of: a bond, -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰-, and -C≡C-;

R¹, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, C₁₋₂

alkyl, -O(C₁₋₄ alkyl), CN, -CH₂NH₂, and -C(=NH)NH₂;

30 R² is independently selected from the group consisting of: H, halo, CN, OH

C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₆haloalkyl, C₁₋₆haloalkoxy, CO(C₁₋₄ alkyl), CONH₂, CO₂H and a 5- to 7-membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, NH, N(C₁₋₄ alkyl), O, and S(O)_p, wherein said heterocycle is substituted with 1-2 R^{2a};

5 R^{2a}, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, C₁₋₄ alkyl, CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂OC₁₋₄alkyl, and -CH₂NH₂;

R³ is selected from the group consisting of: C₁₋₆ alkyl substituted with 1-3 R^{3a}, C₃₋₁₀ carbocycle substituted with 1-3 R^{3a}, and 5-10 membered heterocycle containing carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, NR⁷, O, and S(O)_p; wherein said heterocycle is substituted with 1-3 R^{3a};

10 R^{3a}, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, C₁₋₄ alkyl, -OH, C₁₋₄ alkoxy, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₄ alkyl), -N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CO₂-C₁₋₄ alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₆ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH-C₁₋₄ alkylene-
15 CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONHCO₂C₁₋₄ alkyl, -CONH-C₁₋₄ alkylene-NHCO(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylene-CONH₂, -NHCOC₁₋₄ alkyl, -NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), R⁸, -CONHR⁸, and -CO₂R⁸;

R⁴, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, and C₁₋₄ alkyl;

20 R⁵, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, =O, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ alkyl)₂, NO₂, C₁₋₄ alkoxy, -OCO(C₁₋₄ alkyl), -O-C₁₋₄ alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -O-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CON(C₁₋₄ alkyl)-C₁₋₄
25 alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylene-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -NR⁹COC₁₋₄ alkyl, -NR⁹CO₂C₁₋₄ alkyl, -NR⁹CONH(C₁₋₄ alkyl), -NR⁹CONR⁹-C₁₋₄ alkylene-CO₂C₁₋₄ alkyl, -NR⁹-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, R⁸, -OR⁸, -O-C₁₋₄ alkylene-R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹CO₂R⁸, and -NR⁹CON R⁹R⁸;

R^6 is selected from the group consisting of: H, C_{1-4} alkyl, $-CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-CO(C_{1-4}$ alkyl), $-CONH_2$, $-CO-C_{1-4}$ alkylene- $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $-(CH_2)_2N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $-CONR^9(C_{1-4}$ alkyl), $-CONR^9-C_{1-4}$ alkylene- $O(C_{1-4}$ alkyl), $-CONR^9-C_{1-4}$ alkylene- $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $-CONR^9-C_{1-4}$ alkylene- $CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-CON(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, R^8 , $-COR^8$, $-CO_2R^8$, and $-CONR^9R^8$;

R^7 , at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, C_{1-4} alkyl, $-CO_2(C_{1-4}$ alkyl), and $-CO_2-C_{1-4}$ alkylene-aryl;

R^8 , at each occurrence, is selected from the group consisting of: $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbocycle and $-(CH_2)_n-5-10$ membered heterocycle containing carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, NH, $N(C_{1-4}$ alkyl), O, and $S(O)_p$; wherein said carbocycle and heterocycle are substituted with $=O$;

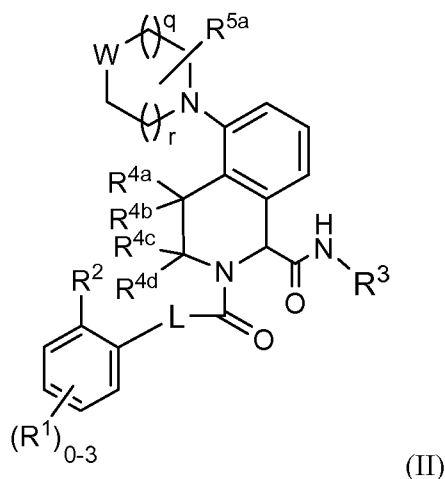
R^9 , at each occurrence, is selected from the group consisting of: H and C_{1-4} alkyl;

R^{10} , at each occurrence, is selected from the group consisting of: H and F;

n , at each occurrence, is selected from 0, 1, 2, 3, and 4; and

p , at each occurrence, is selected from 0, 1, and 2.

[0026] In a third aspect, the present invention includes compounds of Formula (II):



or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, or solvates thereof, within the scope of the second aspect, wherein:

W is selected from the group consisting of $CR^{5b}R^{5c}$, O, $S(O)_p$, and NR^6 ;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , and R^{4d} are independently selected from the group consisting of: H, F, and C_{1-4} alkyl;

R^{5a} is selected from the group consisting of: H and =O;

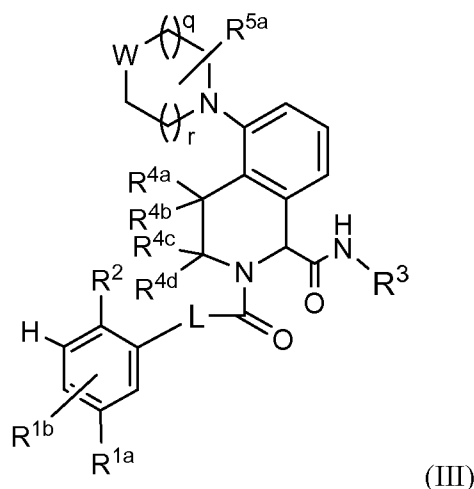
R^{5b} and R^{5c} are independently selected from the group consisting of: H, halo, C_{1-4} alkyl, OH, CN, NH_2 , $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, C_{1-4} alkoxy, $-OCO-C_{1-4} \text{ alkyl}$, $-O-C_{1-4} \text{ alkylene}-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-O-C_{1-4} \text{ alkylene}-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONH_2$, $-CONR^9(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CON(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, R^8 , $-OR^8$, $-COR^8$, and $-CO_2R^8$;

optionally, R^{5b} and R^{5c} together with the carbon atom to which they are attached form a 4-7 membered heterocyclic ring containing carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, NR^6 , O, and $S(O)_p$; wherein said heterocycle is unsubstituted or substituted with =O.

q, at each occurrence, is selected from 0, 1, and 2; and

r, at each occurrence, is selected from 0, 1, and 2.

[0027] In a fourth aspect, the present invention includes compounds of Formula (III):



or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, or solvates thereof, within the scope of the third aspect, wherein:

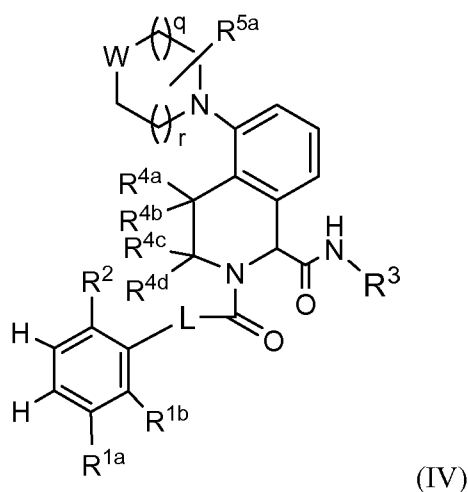
R^{1a} is selected from the group consisting of: H, halo, C_{1-2} alkyl, and methoxy;

R^{1b} is selected from the group consisting of: H and halo;

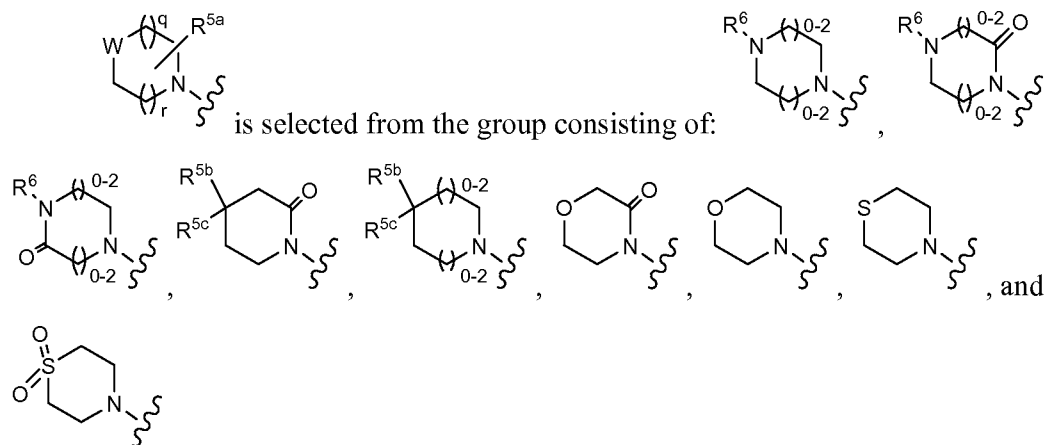
R^2 is independently selected from the group consisting of: H, F, CN, OH, C_{1-4} alkoxy, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-OCHF_2$, $-CO(C_{1-4}$ alkyl), $-CONH_2$, $-COOH$, triazole substituted with R^{2a} , and tetrazole substituted with R^{2a} ;

R^3 is selected from the group consisting of: phenyl substituted with 1-2 R^{3a} , C_{3-6} cycloalkyl substituted with 1-2 R^{3a} , heterocycle substituted with 1-2 R^{3a} ; wherein said heterocycle is selected from the group consisting of: piperidiny, pyridyl, indolyl, and indazolyl.

[0028] In a fifth aspect, the present invention includes compounds of Formula (IV):

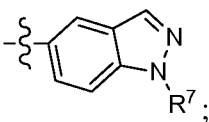


or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, or solvates thereof, within the scope of the fourth aspect, wherein:



R^3 is selected from the group consisting of: phenyl substituted with 1-2 R^{3a} ,

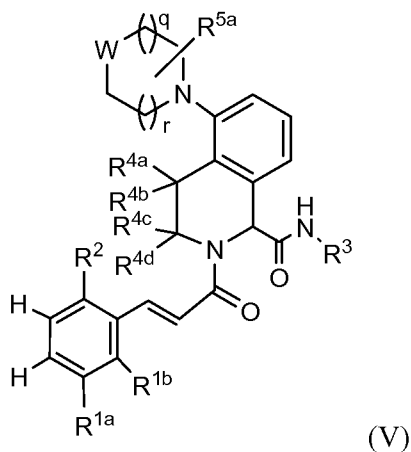
pyridyl substituted with 1-2 R^{3a} , C_{3-6} cycloalkyl substituted with 1-2 R^{3a} ,

and ;

R^7 is selected from the group consisting of: H and C_{1-4} alkyl.

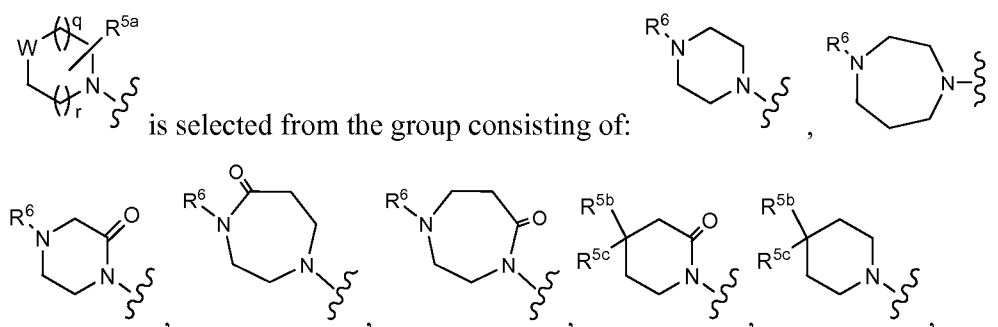
5

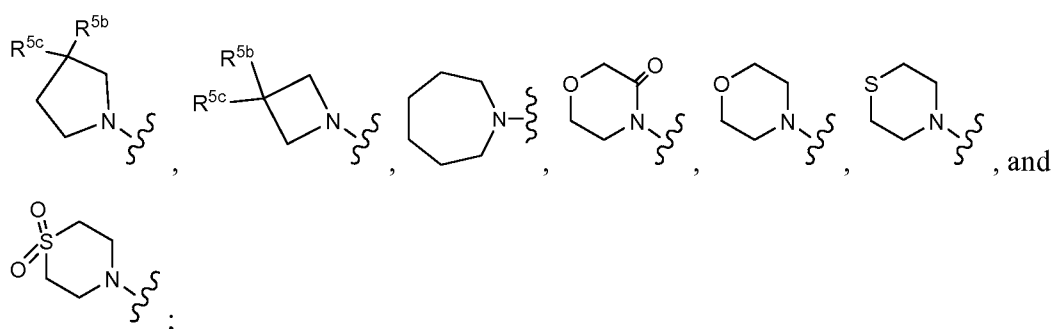
[0029] In a sixth aspect, the present invention includes compounds of Formula (V):



or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, or solvates thereof, within the scope of the fifth aspect, wherein:

10 R^3 is selected from the group consisting of: phenyl substituted with 1-2 R^{3a} and pyridyl substituted with 1-2 R^{3a} ;





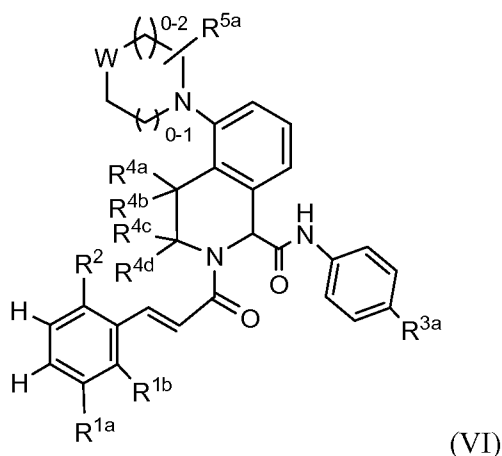
R^{3a}, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, C₁₋₄ alkoxy, CN, NH₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂(CH₂)₁₋₂CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH₂, CONH(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂; , -NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), R⁸, -CONHR⁸, and -CO₂R⁸

R^{5b} and R^{5c} are independently selected from the group consisting of: H, C₁₋₄ alkyl, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ alkyl)₂, C₁₋₄ alkoxy, -OCO-C₁₋₄ alkyl, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -CONR⁹(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, R⁸, -OR⁸, -COR⁸, and -CO₂R⁸;

optionally, R^{5b} and R^{5c} together with the carbon atom to which they are both attached form a 5-6 membered heterocyclic ring containing carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, NR⁶, O, and S(O)_p; wherein said heterocycle is unsubstituted or substituted with =O; and

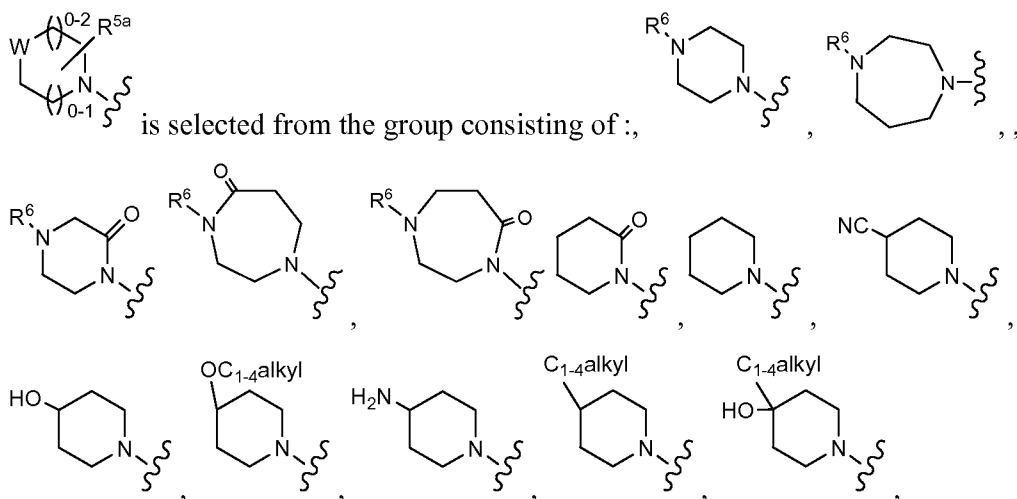
R⁶ is selected from the group consisting of: H, C₁₋₄ alkyl, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CO(C₁₋₄ alkyl), -CO-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH₂, -(CH₂)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH-C₁₋₄ alkylene-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONH(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, R⁸, -COR⁸, and -CO₂R⁸.

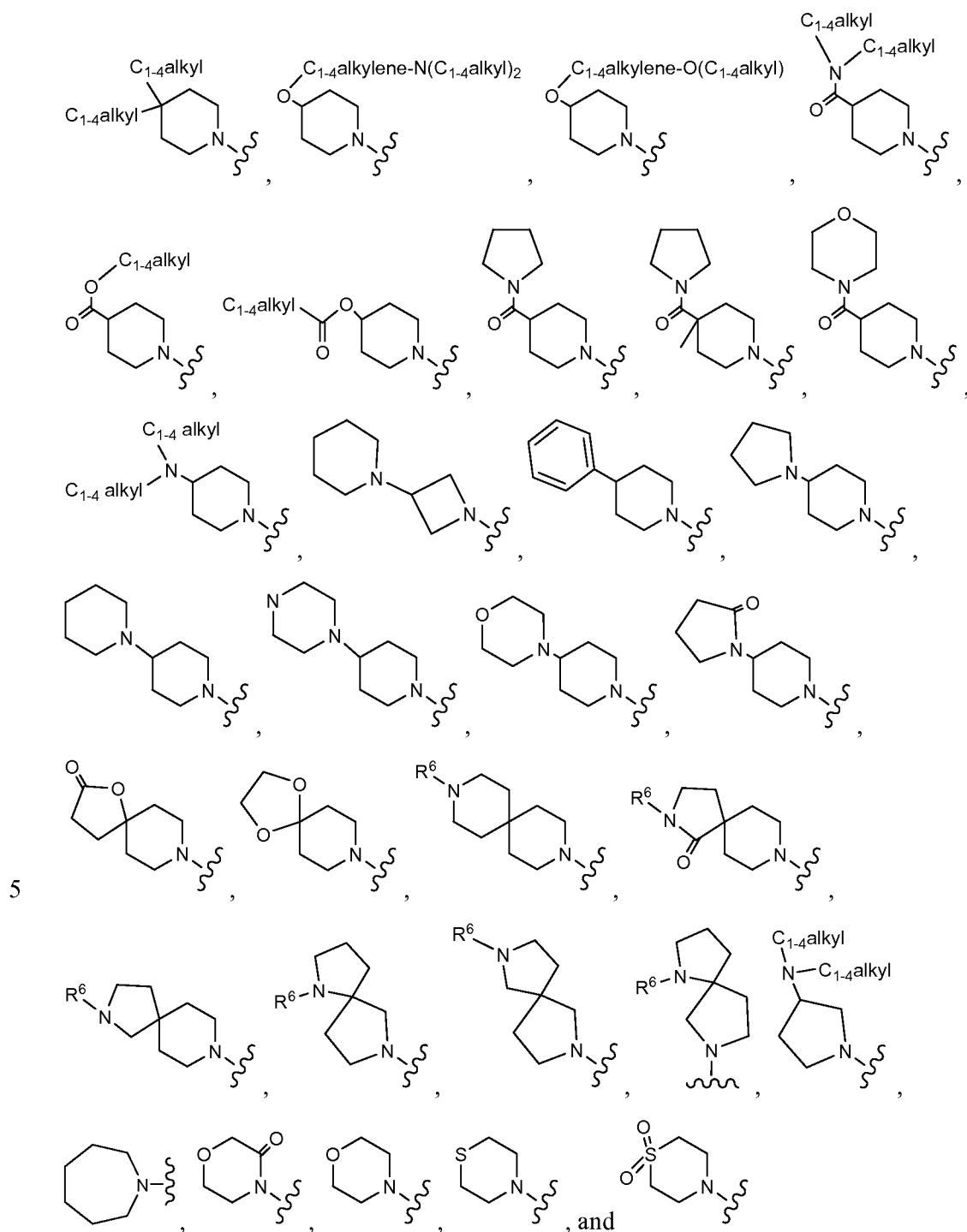
[0030] In a seventh aspect, the present invention includes compounds of Formula (VI):



or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts thereof, within the scope of the sixth aspect, wherein:

- [0031] R^{1b} is independently selected from the group consisting of: H and F;
- 5 [0032] R^{3a} is selected from the group consisting of: H, halo, CN, CO_2H , $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{3-6} \text{ cycloalkyl})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{Ph}$, and $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{triazole}$.
- 10 [0033] In an eighth aspect, the present invention includes compounds of Formula (VI), or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, or solvates thereof, within the scope of the seventh aspect, wherein:



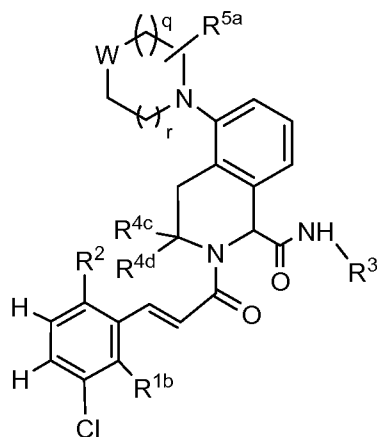


[0034] R^{3a} is independently selected from the group consisting of: H, F, Cl, CN, CO₂H, -CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), -CO₂(CH₂)₂OMe, -CO₂CH₂CON(Me)₂, -NHCO₂Me, -CO₂CH₂(phenyl), -CO₂(C₃₋₆ cycloalkyl), and -CO₂(CH₂)₂-triazole; and

[0035] R⁶ is selected from the group consisting of: H, C₁₋₄ alkyl, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CO(C₁₋₄ alkyl), -COCH₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH-C₁₋₄ alkylene-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CH₂Ph, and -CO₂-C₁₋₄ alkylene-Ph.

5

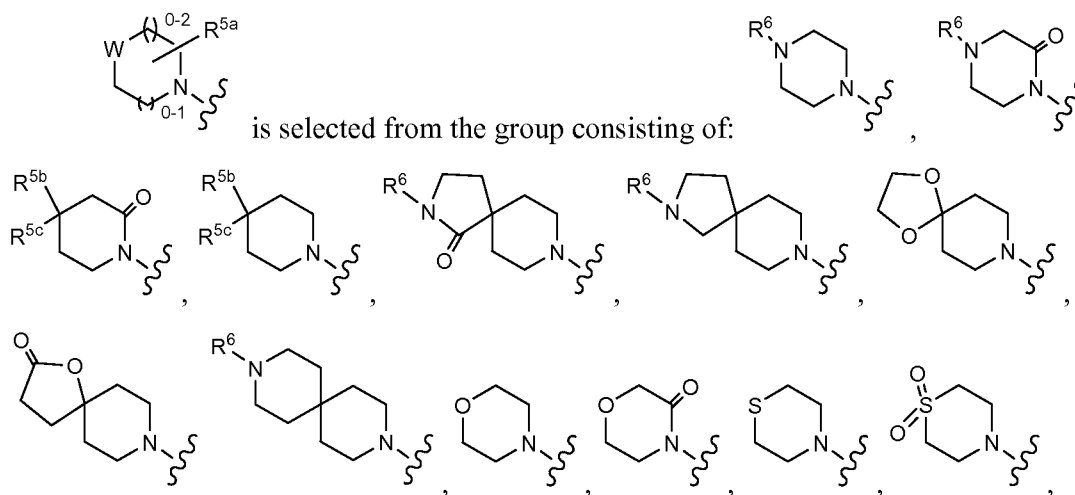
[0036] In a ninth aspect, the present invention includes compounds of Formula (VII):

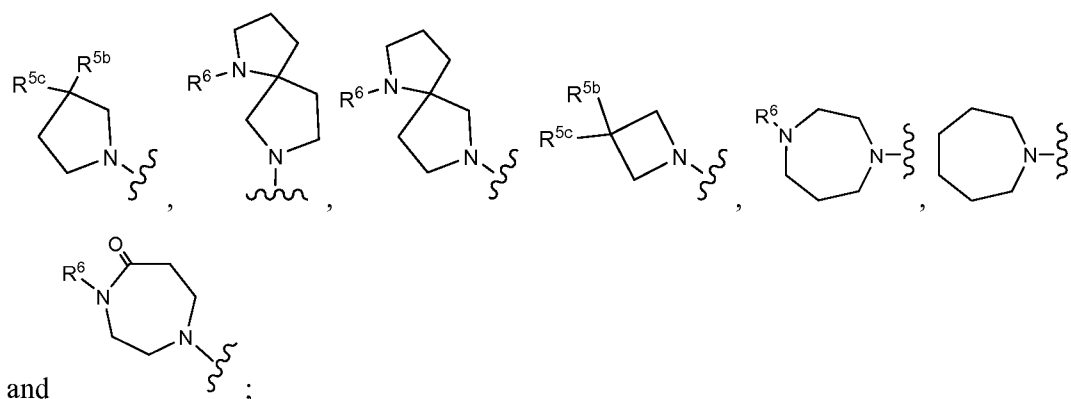


(VII)

or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts, or solvates thereof, within the scope of the second aspect, wherein:

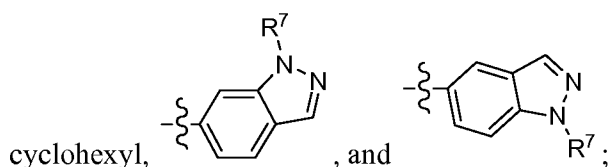
10 R^{1b} is selected from the group consisting of: H and F;





R^2 is selected from the group consisting of: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃, and tetrazole;

- 5 R^3 is selected from the group consisting of: phenyl substituted with 1-2 R^{3a} ,

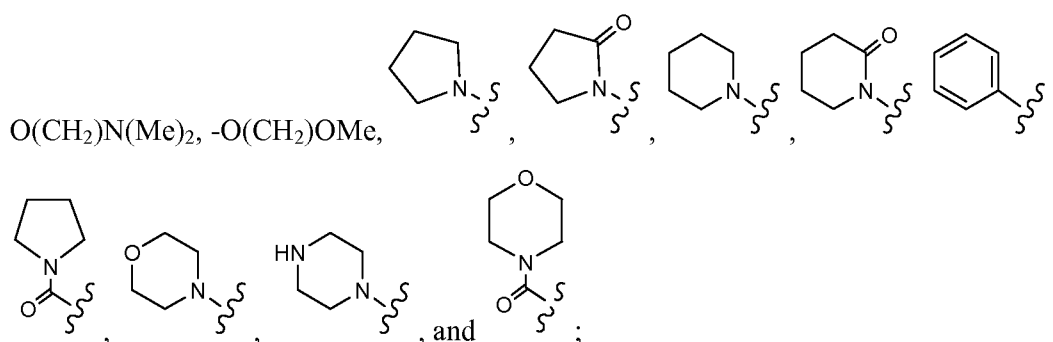


R^{3a} is independently selected from the group consisting of: H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), -CO₂(CH₂)₂OMe, -CO₂CH₂CON(Me)₂, -NHCO₂Me, -CO₂(CH₂)₂-triazole, and -

- 10 CO₂(cyclopentyl);

R^{4c} and R^{4d} are independently selected from the group consisting of: H and Me;

R^{5b} and R^{5c} are, independently selected from the group consisting of: H, F, Me, Et, *i*-propyl, CN, OH, -OMe, -CO₂Me, -CO₂Et, -CON(Me)₂, NH₂, -N(Me)₂, -



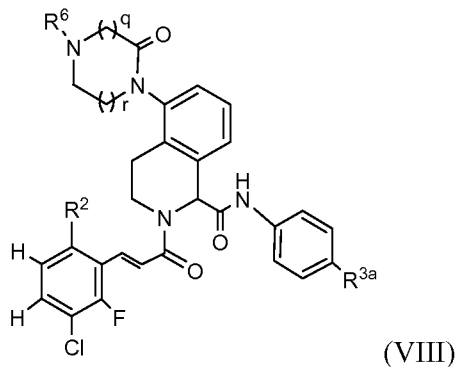
R^6 is selected from the group consisting of: H, Me, -CO₂Me, -CO₂(*t*-butyl), -COMe, -CONHMe, -CONH(CH₂)₂CO₂Et, CONH(CH₂)₂N(Me)₂, -CO₂CH₂Ph, - (CH₂)₂N(Me)₂, and -CH₂Ph; and

R^7 is selected from the group consisting of: H and Me;

q, at each occurrence, is selected from 0, 1, and 2; and

r, at each occurrence, is selected from 0, 1, and 2.

5 [0037] In a tenth aspect, the present invention includes compounds of Formula (VIII):



or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salt thereof, within the scope of the ninth aspect wherein:

R^2 is selected from the group consisting of: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂,

10 CHF₂, CF₃, and tetrazole;

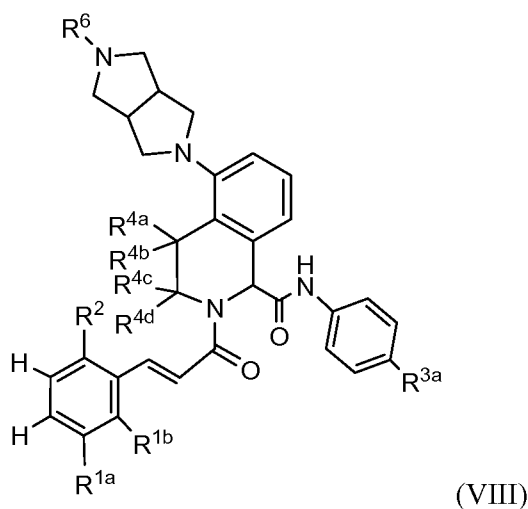
R^{3a} is selected from the group consisting of: H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), and -NHCO₂Me;

R^6 is selected from the group consisting of: H, Me, -CO₂Me, -CO₂(*t*-butyl), -COMe, and -CONHMe;

15 q is 1 or 2; and

r is 1 or 2.

[0038] In an eleventh aspect, the present invention includes compounds of Formula (VIII):



or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

R^{1a} is selected from the group consisting of: H, Cl, C_{1-2} alkyl, and methoxy;

R^{1b} is selected from the group consisting of: H and F;

5 R^6 is selected from the group consisting of: H, C_{1-4} alkyl, $-\text{CO}(C_{1-4}$ alkyl), CO_2H , $-\text{CO}_2(C_{1-4}$ alkyl), $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(C_{1-4}$ alkyl), and $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}(C_{1-4}$ alkyl) $_2$;

R^{3a} is selected from the group consisting of: H, F, Cl, CN, CO_2H , $-\text{CO}_2\text{Et}$, and $-\text{CO}_2(t\text{-Bu})$.

[0039] In a twelfth aspect, the present invention includes compounds of Formula (I)
 10 or stereoisomers, tautomers, pharmaceutically acceptable salts thereof, within the scope of the first aspect, wherein:

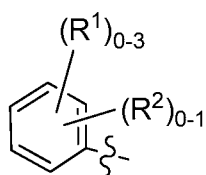
ring B is heteroaryl or bridged heterocycle, each containing carbon atoms and 0-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, NH, O, and S(O) $_p$, and each substituted with 1-3 R^5 ;

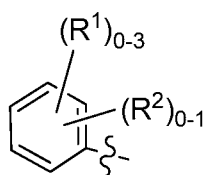
15 R^2 is selected from the group consisting of: H, F, CN, $-\text{CO}(C_{1-4}$ alkyl), OH, $-\text{O}(C_{1-4}$ alkyl), $-\text{OCHF}_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, triazole, and tetrazole, wherein said triazole and tetrazole are substituted with 0-2 R^{2a} ; and

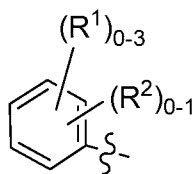
R^5 , at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, =O, halo, C_{1-4} alkyl, OH, CN, NH_2 , $-\text{N}(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, C_{1-4} alkoxy, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(C_{1-4}$ alkyl), $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONR}^9(C_{1-4}$ alkyl), $-\text{CON}(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, R^8 , and $-\text{COR}^8$.
 20

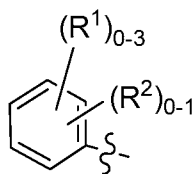
[0040] In another embodiment, ring A is phenyl.

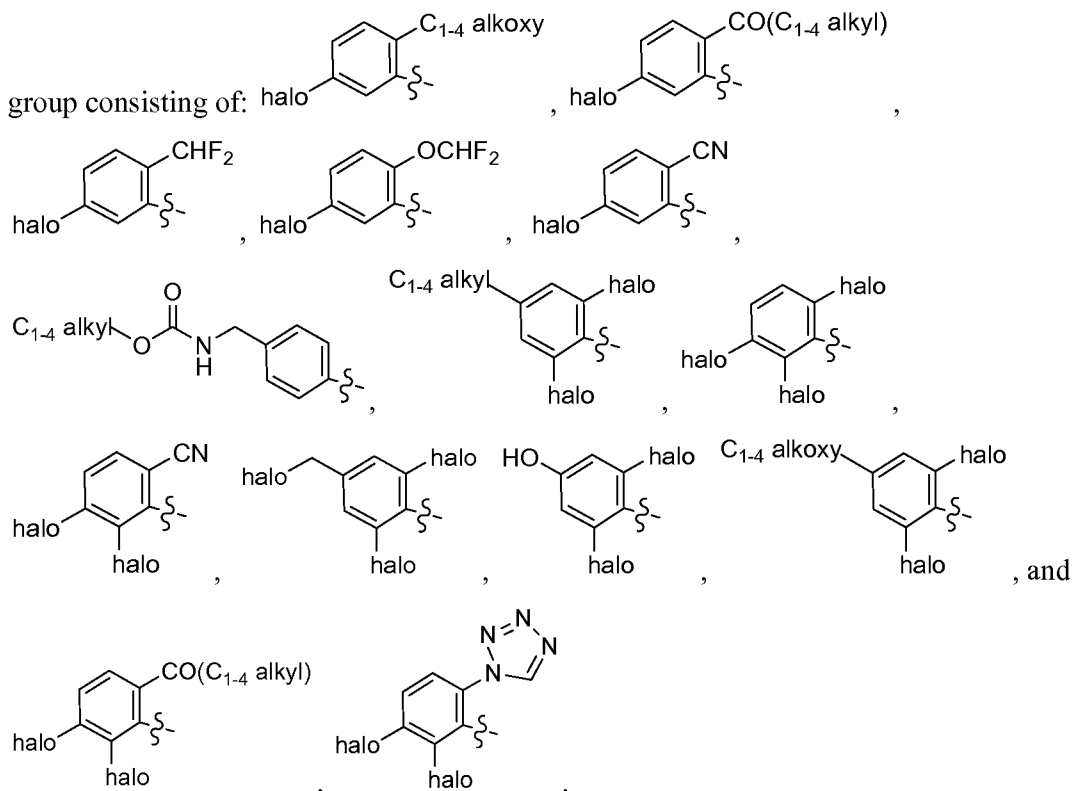
[0041] In another embodiment, ring A is cyclohexyl.



In another aspect, ring A is  wherein R¹ is, independently at each occurrence, selected from the group consisting of: halogen, C₁₋₄ alkyl, OH, C₁₋₄ alkoxy, CO(C₁₋₄ alkyl), CN, CH₂F, CHF₂, OCHF₂, and -CH₂NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), a 5- to 7-membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, NR^c, O, and S(O)_p, wherein said heterocycle is substituted with 0-2 R^{2a}.



[0042] In another aspect, ring A is  is independently selected from the



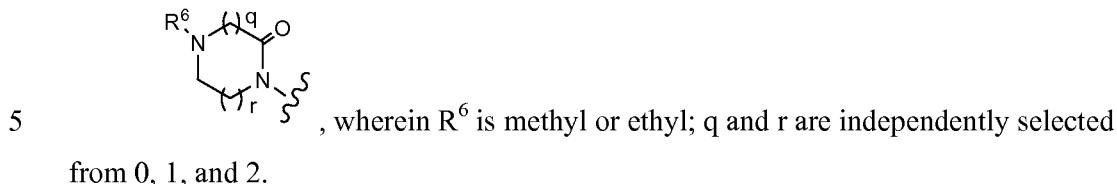
[0043] In another embodiment, L is independently selected from the group consisting of: a bond, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-, and -CH₂NH-.

[0044] In another embodiment, L is independently selected from the group consisting of: a bond, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, and -C(Me)=CH-.

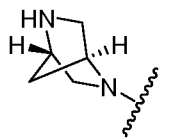
[0045] In another embodiment, L is independently selected from the group consisting of: a bond, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ and $-\text{CH}=\text{CH}-$.

[0046] In another embodiment, L is $-\text{CH}=\text{CH}-$.

[0047] In another embodiment, ring B is

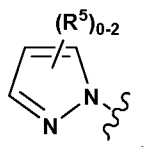


[0048] In another embodiment, ring B is



[0049] In another embodiment, ring B is substituted pyrazole.

10 [0050] In another embodiment, ring B is

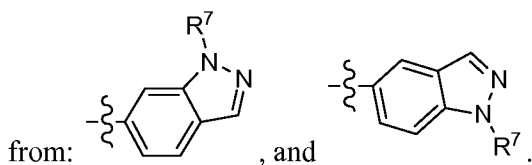


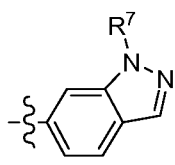
[0051] In another embodiment, R^3 is C_{1-4} alkyl substituted with R^{3a} .

[0052] In another embodiment, R^3 is phenyl substituted with R^{3a} .

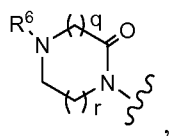
[0053] In another embodiment, R^3 is cyclohexyl substituted with R^{3a} .

15 [0054] In another embodiment, R^3 is a heterocycle substituted with R^{3a} and selected



[0055] In another embodiment, R^3 is  substituted with R^{3a} .

[0056] In another embodiment, ring B is



wherein R^6 is methyl or ethyl, q and r are independently an integer selected from 1 and 2; R^2 is selected from the group consisting of: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃, and tetrazole; R^3 is phenyl substituted with R^{3a} , wherein R^{3a} is selected from the group consisting of: H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), - and NHCO₂Me;

[0057] In another aspect, the present invention provides a compound selected from the exemplified examples or a stereoisomer, a tautomer, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

10 [0058] In another aspect, the present invention provides a compound selected from any subset list of compounds within the scope of the exemplified examples or a stereoisomer, a tautomer, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

[0059] In another embodiment, the compounds of the present invention have Factor
15 XIa Ki values ≤ 10 μ M.

[0060] In another embodiment, the compounds of the present invention have Factor XIa Ki values ≤ 1 μ M.

[0061] In another embodiment, the compounds of the present invention have Factor XIa Ki values ≤ 0.5 μ M.

20 [0062] In another embodiment, the compounds of the present invention have Factor XIa Ki values ≤ 0.1 μ M.

II. OTHER EMBODIMENTS OF THE INVENTION

[0063] In another embodiment, the present invention provides a composition
25 comprising at least one of the compounds of the present invention or a stereoisomer, a tautomer, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

[0064] In another embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and at least one of the compounds of the present invention or a stereoisomer, a tautomer, a pharmaceutically
30 acceptable salt, or a solvate, thereof.

[0065] In another embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition, comprising: a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of the present invention or a stereoisomer, a tautomer, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

5 [0066] In another embodiment, the present invention provides a process for making a compound of the present invention.

[0067] In another embodiment, the present invention provides an intermediate for making a compound of the present invention.

[0068] In another embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition further comprising additional therapeutic agent(s). In a preferred embodiment, the present invention provides pharmaceutical composition, wherein the additional therapeutic agent(s) are an anti-platelet agent or a combination thereof. Preferably, the anti-platelet agent(s) are clopidogrel and/or aspirin, or a combination thereof.

15 [0069] In another embodiment, the present invention provides a method for the treatment and/or prophylaxis of a thromboembolic disorder comprising administering to a patient in need of such treatment and/or prophylaxis a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of the present invention or a stereoisomer, a tautomer, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

20 [0070] In another embodiment, the present invention provides a compound of the present invention or a stereoisomer, a tautomer, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof, for use in therapy.

[0071] In another embodiment, the present invention provides a compound of the present invention or a stereoisomer, a tautomer, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof, for use in therapy for the treatment and/or prophylaxis of a thromboembolic disorder.

25 [0072] In another embodiment, the present invention also provides the use of a compound of the present invention or a stereoisomer, a tautomer, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of a thromboembolic disorder.

30 [0073] In another embodiment, the present invention provides a method for treatment and/or prophylaxis of a thromboembolic disorder, comprising: administering to a patient

in need thereof a therapeutically effective amount of a first and second therapeutic agent, wherein the first therapeutic agent is a compound of the present invention or a stereoisomer, a tautomer, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof, and the second therapeutic agent is at least one agent selected from a second factor XIa inhibitor, an anti-coagulant agent, an anti-platelet agent, a thrombin inhibiting agent, a thrombolytic agent, and a fibrinolytic agent. Preferably, the second therapeutic agent is at least one agent selected from warfarin, unfractionated heparin, low molecular weight heparin, synthetic pentasaccharide, hirudin, argatroban, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindac, indomethacin, mefenamate, droxicam, diclofenac, sulfinpyrazone, piroxicam, ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, desulfatohirudin, tissue plasminogen activator, modified tissue plasminogen activator, anistreplase, urokinase, and streptokinase. Preferably, the second therapeutic agent is at least one anti-platelet agent. Preferably, the anti-platelet agent(s) are clopidogrel and/or aspirin, or a combination thereof.

[0074] The thromboembolic disorder includes arterial cardiovascular thromboembolic disorders, venous cardiovascular thromboembolic disorders, arterial cerebrovascular thromboembolic disorders, and venous cerebrovascular thromboembolic disorders. Examples of the thromboembolic disorder include, but are not limited to, unstable angina, an acute coronary syndrome, atrial fibrillation, first myocardial infarction, recurrent myocardial infarction, ischemic sudden death, transient ischemic attack, stroke, atherosclerosis, peripheral occlusive arterial disease, venous thrombosis, deep vein thrombosis, thrombophlebitis, arterial embolism, coronary arterial thrombosis, cerebral arterial thrombosis, cerebral embolism, kidney embolism, pulmonary embolism, and thrombosis resulting from medical implants, devices, or procedures in which blood is exposed to an artificial surface that promotes thrombosis.

[0075] In another embodiment, the present invention provides a method for the treatment and/or prophylaxis of an inflammatory disorder comprising: administering to a patient in need of such treatment and/or prophylaxis a therapeutically effective amount of at least one of the compounds of the present invention or a stereoisomer, a tautomer, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof. Examples of the inflammatory disorder include, but are not limited to, sepsis, acute respiratory distress syndrome, and systemic inflammatory response syndrome.

[0076] In another embodiment, the present invention provides a combined preparation of a compound of the present invention and additional therapeutic agent(s) for simultaneous, separate or sequential use in therapy.

[0077] In another embodiment, the present invention provides a combined
5 preparation of a compound of the present invention and additional therapeutic agent(s) for simultaneous, separate or sequential use in treatment and/or prophylaxis of a thromboembolic disorder.

[0078] The present invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof. This invention encompasses all
10 combinations of preferred aspects of the invention noted herein. It is understood that any and all embodiments of the present invention may be taken in conjunction with any other embodiment or embodiments to describe additional embodiments. It is also to be understood that each individual element of the embodiments is its own independent embodiment. Furthermore, any element of an embodiment is meant to be combined with
15 any and all other elements from any embodiment to describe an additional embodiment.

III. CHEMISTRY

[0079] Throughout the specification and the appended claims, a given chemical formula or name shall encompass all stereo and optical isomers and racemates thereof
20 where such isomers exist. Unless otherwise indicated, all chiral (enantiomeric and diastereomeric) and racemic forms are within the scope of the invention. Many geometric isomers of C=C double bonds, C=N double bonds, ring systems, and the like can also be present in the compounds, and all such stable isomers are contemplated in the present invention. Cis- and trans- (or *E*- and *Z*-) geometric isomers of the compounds of
25 the present invention are described and may be isolated as a mixture of isomers or as separated isomeric forms. The present compounds can be isolated in optically active or racemic forms. Optically active forms may be prepared by resolution of racemic forms or by synthesis from optically active starting materials. All processes used to prepare compounds of the present invention and intermediates made therein are considered to be
30 part of the present invention. When enantiomeric or diastereomeric products are prepared, they may be separated by conventional methods, for example, by chromatography or fractional crystallization. Depending on the process conditions the

end products of the present invention are obtained either in free (neutral) or salt form. Both the free form and the salts of these end products are within the scope of the invention. If so desired, one form of a compound may be converted into another form. A free base or acid may be converted into a salt; a salt may be converted into the free compound or another salt; a mixture of isomeric compounds of the present invention may be separated into the individual isomers. Compounds of the present invention, free form and salts thereof, may exist in multiple tautomeric forms, in which hydrogen atoms are transposed to other parts of the molecules and the chemical bonds between the atoms of the molecules are consequently rearranged. It should be understood that all tautomeric forms, insofar as they may exist, are included within the invention.

[0080] The term “stereoisomer” refers to isomers of identical constitution that differ in the arrangement of their atoms in space. Enantiomers and diastereomers are examples of stereoisomers. The term “enantiomer” refers to one of a pair of molecular species that are mirror images of each other and are not superimposable. The term “diastereomer” refers to stereoisomers that are not mirror images. The term “racemate” or “racemic mixture” refers to a composition composed of equimolar quantities of two enantiomeric species, wherein the composition is devoid of optical activity.

[0081] The symbols “R” and “S” represent the configuration of substituents around a chiral carbon atom(s). The isomeric descriptors “R” and “S” are used as described herein for indicating atom configuration(s) relative to a core molecule and are intended to be used as defined in the literature (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68, 2193-2222 (1996)).

[0082] The term “chiral” refers to the structural characteristic of a molecule that makes it impossible to superimpose it on its mirror image. The term “homochiral” refers to a state of enantiomeric purity. The term “optical activity” refers to the degree to which a homochiral molecule or nonracemic mixture of chiral molecules rotates a plane of polarized light.

[0083] As used herein, the term “alkyl” or “alkylene” is intended to include both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms. For example, “C₁ to C₁₀ alkyl” or “C₁₋₁₀ alkyl” (or alkylene), is intended to include C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, and C₁₀ alkyl groups.

Additionally, for example, “C₁ to C₆ alkyl” or “C_{1-C6} alkyl” denotes alkyl having 1 to 6

carbon atoms. Alkyl group can be unsubstituted or substituted with at least one hydrogen being replaced by another chemical group. Example alkyl groups include, but are not limited to, methyl (Me), ethyl (Et), propyl (*e.g.*, *n*-propyl and isopropyl), butyl (*e.g.*, *n*-butyl, isobutyl, *t*-butyl), and pentyl (*e.g.*, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl). When “C₀ alkyl” or “C₀ alkylene” is used, it is intended to denote a direct bond.

[0084] Alkenyl” or “alkenylene” is intended to include hydrocarbon chains of either straight or branched configuration having the specified number of carbon atoms and one or more, preferably one to two, carbon-carbon double bonds that may occur in any stable point along the chain. For example, “C₂ to C₆ alkenyl” or “C₂₋₆ alkenyl” (or alkenylene), is intended to include C₂, C₃, C₄, C₅, and C₆ alkenyl groups. Examples of alkenyl include, but are not limited to, ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 2-methyl-2-propenyl, and 4-methyl-3-pentenyl.

[0085] “Alkynyl” or “alkynylene” is intended to include hydrocarbon chains of either straight or branched configuration having one or more, preferably one to three, carbon-carbon triple bonds that may occur in any stable point along the chain. For example, “C₂ to C₆ alkynyl” or “C₂₋₆ alkynyl” (or alkynylene), is intended to include C₂, C₃, C₄, C₅, and C₆ alkynyl groups; such as ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, and hexynyl.

[0086] The term “alkoxy” or “alkyloxy” refers to an –O-alkyl group. “C₁ to C₆ alkoxy” or “C₁₋₆ alkoxy” (or alkyloxy), is intended to include C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, and C₆ alkoxy groups. Example alkoxy groups include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy (*e.g.*, *n*-propoxy and isopropoxy), and *t*-butoxy. Similarly, “alkylthio” or “thioalkoxy” represents an alkyl group as defined above with the indicated number of carbon atoms attached through a sulphur bridge; for example methyl-S- and ethyl-S-.

[0087] “Halo” or “halogen” includes fluoro, chloro, bromo, and iodo. “Haloalkyl” is intended to include both branched and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms, substituted with 1 or more halogens. Examples of haloalkyl include, but are not limited to, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, pentachloroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, heptafluoropropyl, and heptachloropropyl. Examples of haloalkyl also include “fluoroalkyl” that is intended to include both branched and straight-chain

saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms, substituted with 1 or more fluorine atoms.

[0088] “Haloalkoxy” or “haloalkyloxy” represents a haloalkyl group as defined above with the indicated number of carbon atoms attached through an oxygen bridge. For example, “C₁ to C₆ haloalkoxy” or “C₁₋₆ haloalkoxy”, is intended to include C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, and C₆ haloalkoxy groups. Examples of haloalkoxy include, but are not limited to, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, and pentafluoroethoxy. Similarly, “haloalkylthio” or “thiohaloalkoxy” represents a haloalkyl group as defined above with the indicated number of carbon atoms attached through a sulphur bridge; for example trifluoromethyl-S-, and pentafluoroethyl-S-.

[0089] The term “cycloalkyl” refers to cyclized alkyl groups, including mono-, bi- or poly-cyclic ring systems. “C₃ to C₇ cycloalkyl” or “C₃₋₇ cycloalkyl” is intended to include C₃, C₄, C₅, C₆, and C₇ cycloalkyl groups. Example cycloalkyl groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and norbornyl. Branched cycloalkyl groups such as 1-methylcyclopropyl and 2-methylcyclopropyl are included in the definition of “cycloalkyl”.

[0090] As used herein, “carbocycle” or “carbocyclic residue” is intended to mean any stable 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-membered monocyclic or bicyclic or 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, or 13-membered bicyclic or tricyclic hydrocarbon ring, any of which may be saturated, partially unsaturated, unsaturated or aromatic. Examples of such carbocycles include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cycloheptenyl, cycloheptyl, cycloheptenyl, adamantyl, cyclooctyl, cyclooctenyl, cyclooctadienyl, [3.3.0]bicyclooctane, [4.3.0]bicyclononane, [4.4.0]bicyclodecane (decalin), [2.2.2]bicyclooctane, fluorenyl, phenyl, naphthyl, indanyl, adamantyl, anthracenyl, and tetrahydronaphthyl (tetralin). As shown above, bridged rings are also included in the definition of carbocycle (*e.g.*, [2.2.2]bicyclooctane). Preferred carbocycles, unless otherwise specified, are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, and indanyl. When the term “carbocycle” is used, it is intended to include “aryl”. A bridged ring occurs when one or more carbon atoms link two non-adjacent carbon atoms. Preferred bridges are one or two carbon atoms. It is noted that a bridge always converts a monocyclic ring into a tricyclic ring. When a ring is bridged, the substituents recited for the ring may also be present on the bridge.

[0091] As used herein, the term “bicyclic carbocycle” or “bicyclic carbocyclic group” is intended to mean a stable 9- or 10-membered carbocyclic ring system that contains two fused rings and consists of carbon atoms. Of the two fused rings, one ring is a benzo ring fused to a second ring; and the second ring is a 5- or 6-membered carbon ring which is saturated, partially unsaturated, or unsaturated. The bicyclic carbocyclic group may be attached to its pendant group at any carbon atom which results in a stable structure. The bicyclic carbocyclic group described herein may be substituted on any carbon if the resulting compound is stable. Examples of a bicyclic carbocyclic group are, but not limited to, naphthyl, 1,2-dihydronaphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, and indanyl.

10 [0092] “Aryl” groups refer to monocyclic or polycyclic aromatic hydrocarbons, including, for example, phenyl, naphthyl, and phenanthryl. Aryl moieties are well known and described, for example, in *Hawley’s Condensed Chemical Dictionary* (13th Ed.), Lewis, R.J., ed., J. Wiley & Sons, Inc., New York (1997). “C₆ or C₁₀ aryl” or “C₆₋₁₀ aryl” refers to phenyl and naphthyl. Unless otherwise specified, “aryl”, “C₆ or C₁₀ aryl” or “C₆₋₁₀ aryl” or “aromatic residue” may be unsubstituted or substituted with 1 to 5 groups, preferably 1 to 3 groups, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H, and CO₂CH₃.

20 [0093] The term “benzyl,” as used herein, refers to a methyl group on which one of the hydrogen atoms is replaced by a phenyl group, wherein said phenyl group may optionally be substituted with 1 to 5 groups, preferably 1 to 3 groups, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H, and CO₂CH₃.

25 [0094] As used herein, the term “heterocycle” or “heterocyclic group” is intended to mean a stable 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-membered monocyclic or bicyclic or 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, or 14-membered polycyclic heterocyclic ring that is saturated, partially unsaturated, or fully unsaturated, and that contains carbon atoms and 1, 2, 3 or 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S; and including any polycyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring. The nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized (i.e., N→O and S(O)_p, wherein p is 0, 1 or 2). The nitrogen atom may be substituted or unsubstituted (i.e., N or NR wherein R is H or another substituent, if defined). The

30

heterocyclic ring may be attached to its pendant group at any heteroatom or carbon atom that results in a stable structure. The heterocyclic rings described herein may be substituted on carbon or on a nitrogen atom if the resulting compound is stable. A nitrogen in the heterocycle may optionally be quaternized. It is preferred that when the total number of S and O atoms in the heterocycle exceeds 1, then these heteroatoms are not adjacent to one another. It is preferred that the total number of S and O atoms in the heterocycle is not more than 1. When the term "heterocycle" is used, it is intended to include heteroaryl.

[0095] Examples of heterocycles include, but are not limited to, acridinyl, azetidiny, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzoxazoliny, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazoliny, carbazolyl, 4*H*-carbazolyl, carboliny, chromanyl, chromenyl, cinnoliny, decahydroquinoliny, 2*H*,6*H*-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, imidazolidiny, imidazoliny, imidazolyl, 1*H*-indazolyl, imidazolopyridiny, indolenyl, indoliny, indoliziny, indolyl, 3*H*-indolyl, isatinoyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindoliny, isoindolyl, isoquinoliny, isothiazolyl, isothiazolopyridiny, isoxazolyl, isoxazolopyridiny, methylenedioxyphenyl, morpholiny, naphthyridiny, octahydroisoquinoliny, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidiny, oxazolyl, oxazolopyridiny, oxazolidiny, oxazolidiny, oxindolyl, pyrimidiny, phenanthridiny, phenanthroliny, phenaziny, phenothiaziny, phenoxathiiny, phenoxaziny, phthalaziny, piperaziny, piperidiny, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridiny, puriny, pyranly, pyraziny, pyrazolidiny, pyrazoliny, pyrazolopyridiny, pyrazolyl, pyridaziny, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridiny, pyrimidiny, pyrrolidiny, pyrroliny, 2-pyrrolidonyl, 2*H*-pyrrolyl, pyrrolyl, quinazoliny, quinoliny, 4*H*-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidiny, tetrazolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinoliny, tetrahydroquinoliny, 6*H*-1,2,5-thiadiaziny, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thiazolopyridiny, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, and xanthenyl. Also included are fused ring and spiro compounds containing, for example, the above heterocycles.

[0096] Examples of 5- to 10-membered heterocycles include, but are not limited to, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, indolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thiazolyl, triazinyl, triazolyl, benzimidazolyl, 1*H*-indazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benztetrazolyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, oxindolyl, benzoxazolinyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, isatinoyl, isoquinolinyl, octahydroisoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoxazolopyridinyl, quinazolinyl, quinolinyl, isothiazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, and pyrazolopyridinyl.

[0097] Examples of 5- to 6-membered heterocycles include, but are not limited to, pyridinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, indolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxazolidinyl, tetrahydrofuranyl, thiadiazinyl, thiadiazolyl, thiazolyl, triazinyl, and triazolyl. Also included are fused ring and spiro compounds containing, for example, the above heterocycles.

[0098] As used herein, the term “bicyclic heterocycle” or “bicyclic heterocyclic group” is intended to mean a stable 9- or 10-membered heterocyclic ring system which contains two fused rings and consists of carbon atoms and 1, 2, 3, or 4 heteroatoms independently selected from the group consisting of N, O and S. Of the two fused rings, one ring is a 5- or 6-membered monocyclic aromatic ring comprising a 5-membered heteroaryl ring, a 6-membered heteroaryl ring or a benzo ring, each fused to a second ring. The second ring is a 5- or 6-membered monocyclic ring which is saturated, partially unsaturated, or unsaturated, and comprises a 5-membered heterocycle, a 6-membered heterocycle or a carbocycle (provided the first ring is not benzo when the second ring is a carbocycle).

[0099] The bicyclic heterocyclic group may be attached to its pendant group at any heteroatom or carbon atom which results in a stable structure. The bicyclic heterocyclic group described herein may be substituted on carbon or on a nitrogen atom if the resulting compound is stable. It is preferred that when the total number of S and O atoms in the heterocycle exceeds 1, then these heteroatoms are not adjacent to one another. It is preferred that the total number of S and O atoms in the heterocycle is not more than 1.

[00100] Examples of a bicyclic heterocyclic group are, but not limited to, quinolinyl, isoquinolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolinyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl, chromanyl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalyl, and 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinyl.

[00101] As used herein, the term “aromatic heterocyclic group” or “heteroaryl” is intended to mean stable monocyclic and polycyclic aromatic hydrocarbons that include at least one heteroatom ring member such as sulfur, oxygen, or nitrogen. Heteroaryl groups include, without limitation, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl, quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indolinyl, benzodioxolanyl, and benzodioxane. Heteroaryl groups are substituted or unsubstituted. The nitrogen atom is substituted or unsubstituted (*i.e.*, N or NR wherein R is H or another substituent, if defined). The nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized (*i.e.*, N→O and S(O)_p, wherein p is 0, 1 or 2).

[00102] Bridged rings are also included in the definition of heterocycle. A bridged ring occurs when one or more atoms (*i.e.*, C, O, N, or S) link two non-adjacent carbon or nitrogen atoms. Examples of bridged rings include, but are not limited to, one carbon atom, two carbon atoms, one nitrogen atom, two nitrogen atoms, and a carbon-nitrogen group. It is noted that a bridge always converts a monocyclic ring into a tricyclic ring. When a ring is bridged, the substituents recited for the ring may also be present on the bridge.

[00103] The term “counterion” is used to represent a negatively charged species such as chloride, bromide, hydroxide, acetate, and sulfate.

[00104] When a dotted ring is used within a ring structure, this indicates that the ring structure may be saturated, partially saturated or unsaturated.

[00105] As referred to herein, the term “substituted” means that at least one hydrogen atom is replaced with a non-hydrogen group, provided that normal valencies are maintained and that the substitution results in a stable compound. When a substituent is keto (*i.e.*, =O), then 2 hydrogens on the atom are replaced. Keto substituents are not present on aromatic moieties. When a ring system (*e.g.*, carbocyclic or heterocyclic) is

said to be substituted with a carbonyl group or a double bond, it is intended that the carbonyl group or double bond be part (*i.e.*, within) of the ring. Ring double bonds, as used herein, are double bonds that are formed between two adjacent ring atoms (*e.g.*, C=C, C=N, or N=N).

5 **[00106]** In cases wherein there are nitrogen atoms (*e.g.*, amines) on compounds of the present invention, these may be converted to N-oxides by treatment with an oxidizing agent (*e.g.*, mCPBA and/or hydrogen peroxides) to afford other compounds of this invention. Thus, shown and claimed nitrogen atoms are considered to cover both the shown nitrogen and its N-oxide (N→O) derivative.

10 **[00107]** When any variable occurs more than one time in any constituent or formula for a compound, its definition at each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. Thus, for example, if a group is shown to be substituted with 0-3 R groups, then said group may optionally be substituted with up to three R groups, and at each occurrence R is selected independently from the definition of R. Also, combinations
15 of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

[00108] When a bond to a substituent is shown to cross a bond connecting two atoms in a ring, then such substituent may be bonded to any atom on the ring. When a substituent is listed without indicating the atom in which such substituent is bonded to the
20 rest of the compound of a given formula, then such substituent may be bonded via any atom in such substituent. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds.

[00109] The phrase “pharmaceutically acceptable” is employed herein to refer to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms that are, within the scope of
25 sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, and/or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

[00110] As used herein, “pharmaceutically acceptable salts” refer to derivatives of the disclosed compounds wherein the parent compound is modified by making acid or base
30 salts thereof. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, mineral or organic acid salts of basic groups such as amines; and alkali or organic salts of acidic groups such as carboxylic acids. The pharmaceutically acceptable salts include

the conventional non-toxic salts or the quaternary ammonium salts of the parent compound formed, for example, from non-toxic inorganic or organic acids. For example, such conventional non-toxic salts include those derived from inorganic acids such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, and nitric; and the salts prepared from organic acids such as acetic, propionic, succinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, pantoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-acetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, methanesulfonic, ethane disulfonic, oxalic, and isethionic.

[00111] The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from the parent compound that contains a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two; generally, nonaqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile are preferred. Lists of suitable salts are found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), the disclosure of which is hereby incorporated by reference.

[00112] In addition, compounds of formula I may have prodrug forms. Any compound that will be converted *in vivo* to provide the bioactive agent (*i.e.*, a compound of formula I) is a prodrug within the scope and spirit of the invention. Various forms of prodrugs are well known in the art. For examples of such prodrug derivatives, see:

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

b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 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); and

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

[00113] Compounds containing a carboxy group can form physiologically hydrolyzable esters that serve as prodrugs by being hydrolyzed in the body to yield

formula I compounds *per se*. Such prodrugs are preferably administered orally since hydrolysis in many instances occurs principally under the influence of the digestive enzymes. Parenteral administration may be used where the ester *per se* is active, or in those instances where hydrolysis occurs in the blood. Examples of physiologically hydrolyzable esters of compounds of formula I include C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylbenzyl, 4-methoxybenzyl, indanyl, phthalyl, methoxymethyl, C₁₋₆ alkanoyloxy-C₁₋₆alkyl (*e.g.*, acetoxymethyl, pivaloyloxymethyl or propionyloxymethyl), C₁₋₆alkoxycarbonyloxy-C₁₋₆alkyl (*e.g.*, methoxycarbonyl-oxymethyl or ethoxycarbonyloxymethyl, glycyloxymethyl, phenylglycyloxymethyl, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methyl), and other well known physiologically hydrolyzable esters used, for example, in the penicillin and cephalosporin arts. Such esters may be prepared by conventional techniques known in the art.

[00114] Preparation of prodrugs is well known in the art and described in, for example, *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, King, F.D., ed. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); *The Practice of Medicinal Chemistry*, Wermuth, C.G., ed., Academic Press, San Diego, CA (1999).

[00115] The present invention is intended to include all isotopes of atoms occurring in the present compounds. Isotopes include those atoms having the same atomic number but different mass numbers. By way of general example and without limitation, isotopes of hydrogen include deuterium and tritium. Isotopes of carbon include ¹³C and ¹⁴C.

Isotopically-labeled compounds of the invention can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described herein, using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent otherwise employed. Such compounds have a variety of potential uses, *e.g.*, as standards and reagents in determining the ability of a potential pharmaceutical compound to bind to target proteins or receptors, or for imaging compounds of this invention bound to biological receptors *in vivo* or *in vitro*.

[00116] “Stable compound” and “stable structure” are meant to indicate a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction

mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent. It is preferred that compounds of the present invention do not contain a N-halo, S(O)₂H, or S(O)H group.

[00117] The term “solvate” means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules, whether organic or inorganic. This physical association includes hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. The solvent molecules in the solvate may be present in a regular arrangement and/or a non-ordered arrangement. The solvate may comprise either a stoichiometric or nonstoichiometric amount of the solvent molecules. “Solvate” encompasses both solution-phase and isolable solvates. Exemplary solvates include, but are not limited to, hydrates, ethanolates, methanolates, and isopropanolates. Methods of solvation are generally known in the art.

[00118] Abbreviations as used herein, are defined as follows: “1 x” for once, “2 x” for twice, “3 x” for thrice, “°C” for degrees Celsius, “eq” for equivalent or equivalents, “g” for gram or grams, “mg” for milligram or milligrams, “L” for liter or liters, “mL” for milliliter or milliliters, “μL” for microliter or microliters, “N” for normal, “M” for molar, “mmol” for millimole or millimoles, “min” for minute or minutes, “h” for hour or hours, “rt” for room temperature, “RT” for retention time, “atm” for atmosphere, “psi” for pounds per square inch, “conc.” for concentrate, “sat” or “sat’d” for saturated, “MW” for molecular weight, “mp” for melting point, “ee” for enantiomeric excess, “MS” or “Mass Spec” for mass spectrometry, “ESI” for electrospray ionization mass spectroscopy, “HR” for high resolution, “HRMS” for high resolution mass spectrometry, “LCMS” for liquid chromatography mass spectrometry, “HPLC” for high pressure liquid chromatography, “RP HPLC” for reverse phase HPLC, “TLC” or “tlc” for thin layer chromatography, “NMR” for nuclear magnetic resonance spectroscopy, “nOe” for nuclear Overhauser effect spectroscopy, “¹H” for proton, “δ” for delta, “s” for singlet, “d” for doublet, “t” for triplet, “q” for quartet, “m” for multiplet, “br” for broad, “Hz” for hertz, and “α”, “β”, “R”, “S”, “E”, and “Z” are stereochemical designations familiar to one skilled in the art.

Me	Methyl
Et	Ethyl
Pr	Propyl

<i>i</i> -Pr	Isopropyl
Bu	Butyl
<i>i</i> -Bu	Isobutyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
Ph	Phenyl
Bn	Benzyl
Boc or BOC	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
AcOH or HOAc	acetic acid
AlCl ₃	aluminum chloride
AIBN	Azobisisobutyronitrile
BBr ₃	boron tribromide
BCl ₃	boron trichloride
BEMP	2- <i>tert</i> -butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine
BOP reagent	benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate
Burgess reagent	1-methoxy-N-triethylammoniosulfonyl-methanimidate
CBz	Carbobenzyloxy
DCM or CH ₂ Cl ₂	Dichloromethane
CH ₃ CN or ACN	Acetonitrile
CDCl ₃	deutero-chloroform
CHCl ₃	Chloroform
mCPBA or m-CPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
Cs ₂ CO ₃	cesium carbonate
Cu(OAc) ₂	copper (II) acetate
Cy ₂ NMe	N-cyclohexyl-N-methylcyclohexanamine
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2 dichloroethane
DEA	Diethylamine
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-one

DIC or DIPCDI	Diisopropylcarbodiimide
DIEA, DIPEA	diisopropylethylamine (Hunig's base)
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	dimethyl formamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
cDNA	complimentary DNA
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(diphenylphosphino)propane
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-diethylphospholano)benzene
EDC	<i>N</i> -(3-dimthylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimide
EDCI	<i>N</i> -(3-dimthylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimide hydrochloride
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
(<i>S,S</i>)-	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-diethylphospholano)benzene(1,5-
EtDuPhosRh(I)	cyclooctadiene)rhodium(I) trifluoromethanesulfonate
Et ₃ N or TEA	Triethylamine
EtOAc	ethyl acetate
Et ₂ O	diethyl ether
EtOH	Ethanol
GMF	glass microfiber filter
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene)dichloro(phenylmethylene)(tricyclohexylphosphine)ruthenium
HCl	hydrochloric acid
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium hexafluorophosphate
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)piperaxine-1-ethanesulfonic acid
Hex	Hexane
HOBt or HOBt	1-hydroxybenzotriazole
H ₂ SO ₄	sulfuric acid
K ₂ CO ₃	potassium carbonate
KOAc	potassium acetate
K ₃ PO ₄	potassium phosphate

LAH	lithium aluminum hydride
LG	leaving group
LiOH	lithium hydroxide
MeOH	Methanol
MgSO ₄	magnesium sulfate
MsOH or MSA	methanesulfonic acid
NaCl	sodium chloride
NaH	sodium hydride
NaHCO ₃	sodium bicarbonate
Na ₂ CO ₃	sodium carbonate
NaOH	sodium hydroxide
Na ₂ SO ₃	sodium sulfite
Na ₂ SO ₄	sodium sulfate
NBS	N-bromosuccinimide
NCS	N-chlorosuccinimide
NH ₃	Ammonia
NH ₄ Cl	ammonium chloride
NH ₄ OH	ammonium hydroxide
OTf	triflate or trifluoromethanesulfonate
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
Pd(OAc) ₂	palladium(II) acetate
Pd/C	palladium on carbon
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(diphenylphosphino)-ferrocene]dichloropalladium(II)
Ph ₃ PCl ₂	triphenylphosphine dichloride
PG	protecting group
POCl ₃	phosphorus oxychloride
i-PrOH or IPA	Isopropanol
PS	Polystyrene
SEM-Cl	2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride
SiO ₂	silica oxide

SnCl ₂	tin(II) chloride
TBAI	tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TMSCHN ₂	trimethylsilyldiazomethane
T3P	propane phosphonic acid anhydride
TRIS	tris (hydroxymethyl) aminomethane

[00119] The compounds of the present invention can be prepared in a number of ways known to one skilled in the art of organic synthesis. The compounds of the present invention can be synthesized using the methods described below, together with synthetic methods known in the art of synthetic organic chemistry, or by variations thereof as appreciated by those skilled in the art. Preferred methods include, but are not limited to, those described below. The reactions are performed in a solvent or solvent mixture appropriate to the reagents and materials employed and suitable for the transformations being effected. It will be understood by those skilled in the art of organic synthesis that the functionality present on the molecule should be consistent with the transformations proposed. This will sometimes require a judgment to modify the order of the synthetic steps or to select one particular process scheme over another in order to obtain a desired compound of the invention.

[00120] It will also be recognized that another major consideration in the planning of any synthetic route in this field is the judicious choice of the protecting group used for protection of the reactive functional groups present in the compounds described in this invention. An authoritative account describing the many alternatives to the trained practitioner is Greene et al. (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley-Interscience (1999)).

20

IV. BIOLOGY

[00121] While blood coagulation is essential to the regulation of an organism's hemostasis, it is also involved in many pathological conditions. In thrombosis, a blood clot, or thrombus, may form and obstruct circulation locally, causing ischemia and organ damage. Alternatively, in a process known as embolism, the clot may dislodge and

25

subsequently become trapped in a distal vessel, where it again causes ischemia and organ damage. Diseases arising from pathological thrombus formation are collectively referred to as thromboembolic disorders which include acute coronary syndrome, unstable angina, myocardial infarction, thrombosis in the cavity of the heart, ischemic stroke, deep vein
5 thrombosis, peripheral occlusive arterial disease, transient ischemic attack, and pulmonary embolism. In addition, thrombosis occurs on artificial surfaces in contact with blood, including catheters, stents, artificial heart valves, and hemodialysis membranes.

[00122] Some conditions contribute to the risk of developing thrombosis, for example, alterations of the vessel wall, changes in the flow of blood, and alterations in the
10 composition of the vascular compartment. These risk factors are collectively known as Virchow's triad. (*Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice*, 5th Ed., p. 853, Colman, R.W. et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins (2006))

[00123] Antithrombotic agents are frequently given to patients at risk of developing thromboembolic disease because of the presence of one or more predisposing risk factors
15 from Virchow's triad to prevent formation of an occlusive thrombus (primary prevention). For example, in an orthopedic surgery setting (*e.g.*, hip and knee replacement), an antithrombotic agent is frequently administered prior to a surgical procedure. The antithrombotic agent counterbalances the prothrombotic stimulus exerted by vascular flow alterations (stasis), potential surgical vessel wall injury, as well as
20 changes in the composition of the blood due to the acute phase response related to surgery. Another example of the use of an antithrombotic agent for primary prevention is dosing with aspirin, a platelet activation inhibitor, in patients at risk for developing thrombotic cardiovascular disease. Well recognized risk factors in this setting include age, male gender, hypertension, diabetes mellitus, lipid alterations, and obesity.

[00124] Antithrombotic agents are also indicated for secondary prevention, following an initial thrombotic episode. For example, patients with mutations in factor V (also known as factor V Leiden) and additional risk factors (*e.g.*, pregnancy) are dosed with anticoagulants to prevent the reoccurrence of venous thrombosis. Another example
25 entails secondary prevention of cardiovascular events in patients with a history of acute myocardial infarction or acute coronary syndrome. In a clinical setting, a combination of aspirin and clopidogrel (or other thienopyridines) may be used to prevent a second
30 thrombotic event.

- [00125] Antithrombotic agents are also given to treat the disease state (*i.e.*, by arresting its development) after it has already started. For example, patients presenting with deep vein thrombosis are treated with anticoagulants (*i.e.*, heparin, warfarin, or LMWH) to prevent further growth of the venous occlusion. Over time, these agents also
- 5 cause a regression of the disease state because the balance between prothrombotic factors and anticoagulant/profibrinolytic pathways is changed in favor of the latter. Examples on the arterial vascular bed include the treatment of patients with acute myocardial infarction or acute coronary syndrome with aspirin and clopidogrel to prevent further growth of vascular occlusions and eventually leading to a regression of thrombotic occlusions.
- 10 [00126] Thus, antithrombotic agents are used widely for primary and secondary prevention (*i.e.*, prophylaxis or risk reduction) of thromboembolic disorders, as well as treatment of an already existing thrombotic process. Drugs that inhibit blood coagulation, or anticoagulants, are “pivotal agents for prevention and treatment of thromboembolic disorders” (Hirsh, J. et al., *Blood*, 105:453-463 (2005)).
- 15 [00127] An alternative way of initiation of coagulation is operative when blood is exposed to artificial surfaces (*e.g.*, during hemodialysis, “on-pump” cardiovascular surgery, vessel grafts, bacterial sepsis), on cell surfaces, cellular receptors, cell debris, DNA, RNA, and extracellular matrices. This process is also termed contact activation. Surface absorption of factor XII leads to a conformational change in the factor XII
- 20 molecule, thereby facilitating activation to proteolytic active factor XII molecules (factor XIIa and factor XII_f). Factor XIIa (or XII_f) has a number of target proteins, including plasma prekallikrein and factor XI. Active plasma kallikrein further activates factor XII, leading to an amplification of contact activation. Alternatively, the serine protease prolylcarboxypeptidase can activate plasma kallikrein complexed with high molecular
- 25 weight kininogen in a multiprotein complex formed on the surface of cells and matrices (Shariat-Madar et al., *Blood*, 108:192-199 (2006)). Contact activation is a surface mediated process responsible in part for the regulation of thrombosis and inflammation, and is mediated, at least in part, by fibrinolytic, complement, kininogen/kinin, and other humoral and cellular pathways (for review, Coleman, R., “Contact Activation Pathway”,
- 30 *Hemostasis and Thrombosis*, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., “Contact Activation”, *Thrombosis and Hemorrhage*, pp. 105-128 (1998)). The biological relevance of the contact activation system for thromboembolic

diseases is supported by the phenotype of factor XII deficient mice. More specifically, factor XII deficient mice were protected from thrombotic vascular occlusion in several thrombosis models as well as stroke models and the phenotype of the XII deficient mice was identical to XI deficient mice (Renne et al., *J. Exp. Med.*, 202:271-281 (2005);
5 Kleinschmitz et al., *J. Exp. Med.*, 203:513-518 (2006)). The fact that factor XI is downstream from factor XIIa, combined with the identical phenotype of the XII and XI deficient mice suggest that the contact activation system could play a major role in factor XI activation *in vivo*.

[00128] Factor XI is a zymogen of a trypsin-like serine protease and is present in
10 plasma at a relatively low concentration. Proteolytic activation at an internal R369-I370 bond yields a heavy chain (369 amino acids) and a light chain (238 amino acids). The latter contains a typical trypsin-like catalytic triad (H413, D464, and S557). Activation of factor XI by thrombin is believed to occur on negatively charged surfaces, most likely on the surface of activated platelets. Platelets contain high affinity (0.8 nM) specific sites
15 (130-500/platelet) for activated factor XI. After activation, factor XIa remains surface bound and recognizes factor IX as its normal macromolecular substrate. (Galiani, D., *Trends Cardiovasc. Med.*, 10:198-204 (2000))

[00129] In addition to the feedback activation mechanisms described above, thrombin activates thrombin activated fibrinolysis inhibitor (TAFI), a plasma carboxypeptidase that
20 cleaves C-terminal lysine and arginine residues on fibrin, reducing the ability of fibrin to enhance tissue-type plasminogen activator (tPA) dependent plasminogen activation. In the presence of antibodies to FXIa, clot lysis can occur more rapidly independent of plasma TAFI concentration. (Bouma, B.N. et al., *Thromb. Res.*, 101:329-354 (2001)). Thus, inhibitors of factor XIa are expected to be anticoagulant and profibrinolytic.

[00130] Further evidence for the anti-thromboembolic effects of targeting factor XI is
25 derived from mice deficient in factor XI. It has been demonstrated that complete fXI deficiency protected mice from ferric chloride (FeCl₃)-induced carotid artery thrombosis (Rosen et al., *Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002); Wang et al., *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005)). Also, factor XI deficiency rescues the perinatal lethal phenotype of
30 complete protein C deficiency (Chan et al., *Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001)). Furthermore, baboon cross-reactive, function blocking antibodies to human factor XI protect against baboon arterial – venous shunt thrombosis (Gruber et al., *Blood*, 102:953-

955 (2003)). Evidence for an antithrombotic effect of small molecule inhibitors of factor XIa is also disclosed in published U.S. Patent Application No. 2004/0180855A1. Taken together, these studies suggest that targeting factor XI will reduce the propensity for thrombotic and thromboembolic diseases.

- 5 **[00131]** Genetic evidence indicates that factor XI is not required for normal homeostasis, implying a superior safety profile of the factor XI mechanism compared to competing antithrombotic mechanisms. In contrast to hemophilia A (factor VIII deficiency) or hemophilia B (factor IX deficiency), mutations of the factor XI gene causing factor XI deficiency (hemophilia C) result in only a mild to moderate bleeding
- 10 diathesis characterized primarily by postoperative or posttraumatic, but rarely spontaneous hemorrhage. Postoperative bleeding occurs mostly in tissue with high concentrations of endogenous fibrinolytic activity (*e.g.*, oral cavity, and urogenital system). The majority of the cases are fortuitously identified by preoperative prolongation of aPTT (intrinsic system) without any prior bleeding history.
- 15 **[00132]** The increased safety of inhibition of XIa as an anticoagulation therapy is further supported by the fact that Factor XI knock-out mice, which have no detectable factor XI protein, undergo normal development, and have a normal life span. No evidence for spontaneous bleeding has been noted. The aPTT (intrinsic system) is prolonged in a gene dose-dependent fashion. Interestingly, even after severe stimulation
- 20 of the coagulation system (tail transection), the bleeding time is not significantly prolonged compared to wild-type and heterozygous litter mates. (Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997).) Taken together, these observations suggest that high levels of inhibition of factor XIa should be well tolerated. This is in contrast to gene targeting
- 25 experiments with other coagulation factors, excluding factor XII.
- [00133]** *In vivo* activation of factor XI can be determined by complex formation with either C1 inhibitor or alpha 1 antitrypsin. In a study of 50 patients with acute myocardial infarction (AMI), approximately 25% of the patients had values above the upper normal range of the complex ELISA. This study can be viewed as evidence that at least in a
- 30 subpopulation of patients with AMI, factor XI activation contributes to thrombin formation (Minnema, M.C. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000)). A second study establishes a positive correlation between the extent of coronary

arteriosclerosis and factor XIa in complex with alpha 1 antitrypsin (Murakami, T. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113 (1995)). In another study, Factor XI levels above the 90th percentile in patients were associated with a 2.2-fold increased risk for venous thrombosis (Meijers, J.C.M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 342:696-701 (2000)).

- 5 [00134] Plasma kallikrein is a zymogen of a trypsin-like serine protease and is present in plasma at 35 to 50 µg/mL. The gene structure is similar to that of factor XI. Overall, the amino acid sequence of plasma kallikrein has 58% homology to factor XI. Proteolytic activation by factor XIIa at an internal I389- R390 bond yields a heavy chain (371 amino acids) and a light chain (248 amino acids). The active site of plasma
- 10 kallikrein is contained in the light chain. The light chain of plasma kallikrein reacts with protease inhibitors, including alpha 2 macroglobulin and C1- inhibitor. Interestingly, heparin significantly accelerates the inhibition of plasma kallikrein by antithrombin III in the presence of high molecular weight kininogen (HMWK). In blood, the majority of plasma kallikrein circulates in complex with HMWK. Plasma kallikrein cleaves HMWK
- 15 to liberate bradykinin. Bradykinin release results in increase of vascular permeability and vasodilation (for review, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostasis and Thrombosis*, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier A.H., "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, pp. 105-128 (1998)).

- [00135] Also, it is preferred to find new compounds with improved activity in *in vitro* clotting assays, compared with known serine protease inhibitors, such as the activated partial thromboplastin time (aPTT) or prothrombin time (PT) assay. (for a description of the aPTT and PT assays see, Goodnight, S.H. et al., "Screening Tests of Hemostasis", *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*, 2nd Ed., pp. 41-51, McGraw-Hill, New York (2001)).
- 20

- 25 [00136] It is also desirable and preferable to find compounds with advantageous and improved characteristics compared with known serine protease inhibitors, in one or more of the following categories that are given as examples, and are not intended to be limiting: (a) pharmacokinetic properties, including oral bioavailability, half life, and clearance; (b) pharmaceutical properties; (c) dosage requirements; (d) factors that
- 30 decrease blood concentration peak-to-trough characteristics; (e) factors that increase the concentration of active drug at the enzyme; (f) factors that decrease the liability for clinical drug-drug interactions; (g) factors that decrease the potential for adverse side-

effects, including selectivity versus other biological targets; and (h) factors that improve manufacturing costs or feasibility, (i) factors that are ideal for use as a parenteral agent such as solubility profile and pharmacokinetics.

[00137] Pre-clinical studies demonstrated significant antithrombotic effects of small molecule factor XIa inhibitors in rabbit and rat model of arterial thrombosis, at doses that preserved hemostasis. (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., *European Journal of Pharmacology*, pp. 167-174 (2007)). Furthermore, it was observed that *in vitro* prolongation of the aPTT by specific XIa inhibitors is a good predictor of efficacy in our thrombosis models. Thus, the *in vitro* aPTT test can be used as a surrogate for efficacy *in vivo*.

[00138] As used herein, the term “patient” encompasses all mammalian species.

[00139] As used herein, “treating” or “treatment” cover the treatment of a disease-state in a mammal, particularly in a human, and include: (a) inhibiting the disease-state, *i.e.*, arresting its development; and/or (b) relieving the disease-state, *i.e.*, causing regression of the disease state.

[00140] As used herein, “prophylaxis” or “prevention” covers the preventive treatment of a subclinical disease-state in a mammal, particularly in a human, aimed at reducing the probability of the occurrence of a clinical disease-state. Patients are selected for preventative therapy based on factors that are known to increase risk of suffering a clinical disease state compared to the general population. “Prophylaxis” therapies can be divided into (a) primary prevention and (b) secondary prevention. Primary prevention is defined as treatment in a subject that has not yet presented with a clinical disease state, whereas secondary prevention is defined as preventing a second occurrence of the same or similar clinical disease state.

[00141] As used herein, “risk reduction” covers therapies that lower the incidence of development of a clinical disease state. As such, primary and secondary prevention therapies are examples of risk reduction.

[00142] “Therapeutically effective amount” is intended to include an amount of a compound of the present invention that is effective when administered alone or in combination to inhibit factor XIa and/or plasma kallikrein and/or to prevent or treat the

disorders listed herein. When applied to a combination, the term refers to combined amounts of the active ingredients that result in the preventive or therapeutic effect, whether administered in combination, serially, or simultaneously.

[00143] The term “thrombosis”, as used herein, refers to formation or presence of a thrombus (pl. thrombi); clotting within a blood vessel that may cause ischemia or infarction of tissues supplied by the vessel. The term “embolism”, as used herein, refers to sudden blocking of an artery by a clot or foreign material that has been brought to its site of lodgment by the blood current. The term “thromboembolism”, as used herein, refers to obstruction of a blood vessel with thrombotic material carried by the blood stream from the site of origin to plug another vessel. The term “thromboembolic disorders” entails both “thrombotic” and “embolic” disorders (defined above).

[00144] The term “thromboembolic disorders” as used herein includes arterial cardiovascular thromboembolic disorders, venous cardiovascular or cerebrovascular thromboembolic disorders, and thromboembolic disorders in the chambers of the heart or in the peripheral circulation. The term “thromboembolic disorders” as used herein also includes specific disorders selected from, but not limited to, unstable angina or other acute coronary syndromes, atrial fibrillation, first or recurrent myocardial infarction, ischemic sudden death, transient ischemic attack, stroke, atherosclerosis, peripheral occlusive arterial disease, venous thrombosis, deep vein thrombosis, thrombophlebitis, arterial embolism, coronary arterial thrombosis, cerebral arterial thrombosis, cerebral embolism, kidney embolism, pulmonary embolism, and thrombosis resulting from medical implants, devices, or procedures in which blood is exposed to an artificial surface that promotes thrombosis. The medical implants or devices include, but are not limited to: prosthetic valves, artificial valves, indwelling catheters, stents, blood oxygenators, shunts, vascular access ports, ventricular assist devices and artificial hearts or heart chambers, and vessel grafts. The procedures include, but are not limited to: cardiopulmonary bypass, percutaneous coronary intervention, and hemodialysis. In another embodiment, the term “thromboembolic disorders” includes acute coronary syndrome, stroke, deep vein thrombosis, and pulmonary embolism.

[00145] In another embodiment, the present invention provides a method for the treatment of a thromboembolic disorder, wherein the thromboembolic disorder is selected from unstable angina, an acute coronary syndrome, atrial fibrillation, myocardial

infarction, transient ischemic attack, stroke, atherosclerosis, peripheral occlusive arterial disease, venous thrombosis, deep vein thrombosis, thrombophlebitis, arterial embolism, coronary arterial thrombosis, cerebral arterial thrombosis, cerebral embolism, kidney embolism, pulmonary embolism, and thrombosis resulting from medical implants,

5 devices, or procedures in which blood is exposed to an artificial surface that promotes thrombosis. In another embodiment, the present invention provides a method for the treatment of a thromboembolic disorder, wherein the thromboembolic disorder is selected from acute coronary syndrome, stroke, venous thrombosis, atrial fibrillation, and thrombosis resulting from medical implants and devices.

10 **[00146]** In another embodiment, the present invention provides a method for the primary prophylaxis of a thromboembolic disorder, wherein the thromboembolic disorder is selected from unstable angina, an acute coronary syndrome, atrial fibrillation, myocardial infarction, ischemic sudden death, transient ischemic attack, stroke, atherosclerosis, peripheral occlusive arterial disease, venous thrombosis, deep vein
15 thrombosis, thrombophlebitis, arterial embolism, coronary arterial thrombosis, cerebral arterial thrombosis, cerebral embolism, kidney embolism, pulmonary embolism, and thrombosis resulting from medical implants, devices, or procedures in which blood is exposed to an artificial surface that promotes thrombosis. In another embodiment, the present invention provides a method for the primary prophylaxis of a thromboembolic
20 disorder, wherein the thromboembolic disorder is selected from acute coronary syndrome, stroke, venous thrombosis, and thrombosis resulting from medical implants and devices.

[00147] In another embodiment, the present invention provides a method for the secondary prophylaxis of a thromboembolic disorder, wherein the thromboembolic disorder is selected from unstable angina, an acute coronary syndrome, atrial fibrillation,
25 recurrent myocardial infarction, transient ischemic attack, stroke, atherosclerosis, peripheral occlusive arterial disease, venous thrombosis, deep vein thrombosis, thrombophlebitis, arterial embolism, coronary arterial thrombosis, cerebral arterial thrombosis, cerebral embolism, kidney embolism, pulmonary embolism, and thrombosis resulting from medical implants, devices, or procedures in which blood is exposed to an
30 artificial surface that promotes thrombosis. In another embodiment, the present invention provides a method for the secondary prophylaxis of a thromboembolic disorder, wherein

the thromboembolic disorder is selected from acute coronary syndrome, stroke, atrial fibrillation and venous thrombosis.

[00148] The term “stroke”, as used herein, refers to embolic stroke or atherothrombotic stroke arising from occlusive thrombosis in the carotid communis, carotid interna, or intracerebral arteries.

[00149] It is noted that thrombosis includes vessel occlusion (*e.g.*, after a bypass) and reocclusion (*e.g.*, during or after percutaneous transluminal coronary angioplasty). The thromboembolic disorders may result from conditions including but not limited to atherosclerosis, surgery or surgical complications, prolonged immobilization, arterial fibrillation, congenital thrombophilia, cancer, diabetes, effects of medications or hormones, and complications of pregnancy.

[00150] Thromboembolic disorders are frequently associated with patients with atherosclerosis. Risk factors for atherosclerosis include but are not limited to male gender, age, hypertension, lipid disorders, and diabetes mellitus. Risk factors for atherosclerosis are at the same time risk factors for complications of atherosclerosis, *i.e.*, thromboembolic disorders.

[00151] Similarly, arterial fibrillation is frequently associated with thromboembolic disorders. Risk factors for arterial fibrillation and subsequent thromboembolic disorders include cardiovascular disease, rheumatic heart disease, nonrheumatic mitral valve disease, hypertensive cardiovascular disease, chronic lung disease, and a variety of miscellaneous cardiac abnormalities as well as thyrotoxicosis.

[00152] Diabetes mellitus is frequently associated with atherosclerosis and thromboembolic disorders. Risk factors for the more common type 2 include but are not limited to are family history, obesity, physical inactivity, race / ethnicity, previously impaired fasting glucose or glucose tolerance test, history of gestational diabetes mellitus or delivery of a “big baby”, hypertension, low HDL cholesterol, and polycystic ovary syndrome.

[00153] Risk factors for congenital thrombophilia include gain of function mutations in coagulation factors or loss of function mutations in the anticoagulant- or fibrinolytic pathways.

[00154] Thrombosis has been associated with a variety of tumor types, *e.g.*, pancreatic cancer, breast cancer, brain tumors, lung cancer, ovarian cancer, prostate cancer,

gastrointestinal malignancies, and Hodgkins or non-Hodgkins lymphoma. Recent studies suggest that the frequency of cancer in patients with thrombosis reflects the frequency of a particular cancer type in the general population (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)). Hence, the most common cancers associated with thrombosis in men are prostate, colorectal, brain, and lung cancer, and in women are breast, ovary, and lung cancer. The observed rate of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients is significant. The varying rates of VTE between different tumor types are most likely related to the selection of the patient population. Cancer patients at risk for thrombosis may possess any or all of the following risk factors: (i) the stage of the cancer (*i.e.*, presence of metastases), (ii) the presence of central vein catheters, (iii) surgery and anticancer therapies including chemotherapy, and (iv) hormones and antiangiogenic drugs. Thus, it is common clinical practice to dose patients having advanced tumors with heparin or low molecular heparin to prevent thromboembolic disorders. A number of low molecular heparin preparations have been approved by the FDA for these indications.

[00155] There are three main clinical situations when considering the prevention of VTE in a medical cancer patient: (i) the patient is bedridden for prolonged periods of time; (ii) the ambulatory patient is receiving chemotherapy or radiation; and (iii) the patient is with indwelling central vein catheters. Unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparin (LMWH) are effective antithrombotic agents in cancer patients undergoing surgery. (Mismetti, P. et al., *British Journal of Surgery*, 88:913-930 (2001).)

A. *In Vitro* Assays

[00156] The effectiveness of compounds of the present invention as inhibitors of the coagulation factors XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, plasma kallikrein or thrombin, can be determined using a relevant purified serine protease, respectively, and an appropriate synthetic substrate. The rate of hydrolysis of the chromogenic or fluorogenic substrate by the relevant serine protease was measured both in the absence and presence of compounds of the present invention. Hydrolysis of the substrate resulted in the release of pNA (para nitroaniline), which was monitored spectrophotometrically by measuring the increase in absorbance at 405 nm, or the release of AMC (amino methylcoumarin), which

was monitored spectrofluorometrically by measuring the increase in emission at 460 nm with excitation at 380 nm. A decrease in the rate of absorbance or fluorescence change in the presence of inhibitor is indicative of enzyme inhibition. Such methods are known to one skilled in the art. The results of this assay are expressed as the inhibitory constant, K_i .

5 [00157] Factor XIa determinations were made in 50 mM HEPES buffer at pH 7.4 containing 145 mM NaCl, 5 mM KCl, and 0.1% PEG 8000 (polyethylene glycol; JT Baker or Fisher Scientific). Determinations were made using purified human Factor XIa at a final concentration of 75-200 pM (Haematologic Technologies) and the synthetic substrate S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX[®] or AnaSpec) at a
10 concentration of 0.0002-0.001 M.

[00158] Factor VIIa determinations were made in 0.005 M calcium chloride, 0.15 M sodium chloride, 0.05 M HEPES buffer containing 0.1 % PEG 8000 at a pH of 7.5. Determinations were made using purified human Factor VIIa (Haematologic Technologies) or recombinant human Factor VIIa (Novo Nordisk) at a final assay
15 concentration of 1-5 nM, recombinant soluble tissue factor at a concentration of 10-40 nM and the synthetic substrate H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; CHROMOGENIX[®] or BMPM-2; AnaSpec) at a concentration of 0.001-0.0075 M.

[00159] Factor IXa determinations were made in 0.005 M calcium chloride, 0.1 M sodium chloride, 0.0001 M Recludan (Berlex), 0.05 M TRIS base and 0.5% PEG 8000 at
20 a pH of 7.4. Recludan was added to inhibit small amounts of thrombin in the commercial preparations of human Factor IXa. Determinations were made using purified human Factor IXa (Haematologic Technologies) at a final assay concentration of 20-100 nM and the synthetic substrate PCIXA2100-B (CenterChem) or Pefalfluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; CenterChem) at a concentration of 0.0004-0.0005 M.

25 [00160] Factor Xa determinations were made in 0.1 M sodium phosphate buffer at a pH of 7.5 containing 0.2 M sodium chloride and 0.5% PEG 8000. Determinations were made using purified human Factor Xa (Haematologic Technologies) at a final assay concentration of 150-1000 pM and the synthetic substrate S-2222 (Bz-Ile-Glu (gamma-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; CHROMOGENIX[®]) at a concentration of 0.0002-0.00035
30 M.

[00161] Factor XIIa determinations were made in 50 mM HEPES buffer at pH 7.4 containing 145 mM NaCl, 5 mM KCl, and 0.1% PEG 8000. Determinations were made

using purified human Factor XIIa at a final concentration of 4 nM (American Diagnostica) and the synthetic substrate SPECTROZYME® #312 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; American Diagnostica) at a concentration of 0.00015 M.

5 [00162] Plasma kallikrein determinations were made in 0.1 M sodium phosphate buffer at a pH of 7.5 containing 0.1-0.2 M sodium chloride and 0.5% PEG 8000. Determinations were made using purified human kallikrein (Enzyme Research Laboratories) at a final assay concentration of 200 pM and the synthetic substrate S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) at a concentration of 0.00008-0.0004 M. The K_m value used for calculation of K_i was 0.00005 to 0.00007 M.

10 [00163] Thrombin determinations were made in 0.1 M sodium phosphate buffer at a pH of 7.5 containing 0.2 M sodium chloride and 0.5% PEG 8000. Determinations were made using purified human alpha thrombin (Haematologic Technologies or Enzyme Research Laboratories) at a final assay concentration of 200-250 pM and the synthetic substrate S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) at a concentration of
15 0.0002-0.00026 M.

[00164] The Michaelis constant, K_m , for substrate hydrolysis by each protease, was determined at 25 °C using the method of Lineweaver and Burk. Values of K_i were determined by allowing the protease to react with the substrate in the presence of the inhibitor. Reactions were allowed to go for periods of 20-180 minutes (depending on the
20 protease) and the velocities (rate of absorbance or fluorescence change versus time) were measured. The following relationships were used to calculate K_i values:

$(v_o - v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$ for a competitive inhibitor with one binding site; or

$v_s/v_o = A + ((B-A)/1 + ((IC_{50}/(I_n))))$; and

$K_i = IC_{50}/(1 + S/K_m)$ for a competitive inhibitor

25 where:

v_o is the velocity of the control in the absence of inhibitor;

v_s is the velocity in the presence of inhibitor;

I is the concentration of inhibitor;

A is the minimum activity remaining (usually locked at zero);

30 B is the maximum activity remaining (usually locked at 1.0);

n is the Hill coefficient, a measure of the number and cooperativity of potential inhibitor binding sites;

IC_{50} is the concentration of inhibitor that produces 50% inhibition under the assay conditions;

5 K_i is the dissociation constant of the enzyme:inhibitor complex;

S is the concentration of substrate; and

K_m is the Michaelis constant for the substrate.

[00165] The selectivity of a compound may be evaluated by taking the ratio of the K_i value for a given protease with the K_i value for the protease of interest (*i.e.*, selectivity for FXIa versus protease P = K_i for protease P / K_i for FXIa). Compounds with selectivity ratios >20 are considered selective. Compounds with selectivity ratios >100 are preferred, and compounds with selectivity ratios > 500 are more preferred.

[00166] The effectiveness of compounds of the present invention as inhibitors of coagulation can be determined using a standard or modified clotting assay. An increase in the plasma clotting time in the presence of inhibitor is indicative of anticoagulation. Relative clotting time is the clotting time in the presence of an inhibitor divided by the clotting time in the absence of an inhibitor. The results of this assay may be expressed as $IC_{1.5x}$ or IC_{2x} , the inhibitor concentration required to increase the clotting time by 50 or 100 percent, respectively. The $IC_{1.5x}$ or IC_{2x} is found by linear interpolation from relative clotting time versus inhibitor concentration plots using inhibitor concentration that spans the $IC_{1.5x}$ or IC_{2x} .

[00167] Clotting times are determined using citrated normal human plasma as well as plasma obtained from a number of laboratory animal species (*e.g.*, rat, or rabbit). A compound is diluted into plasma beginning with a 10 mM DMSO stock solution. The final concentration of DMSO is less than 2%. Plasma clotting assays are performed in an automated coagulation analyzer (Sysmex, Dade-Behring, Illinois). Similarly, clotting times can be determined from laboratory animal species or humans dosed with compounds of the invention.

30 [00168] Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) is determined using ALEXIN[®] (Trinity Biotech, Ireland) or ACTIN[®] (Dade-Behring, Illinois) following the directions in the package insert. Plasma (0.05 mL) is warmed to 37°C for 1 minute.

ALEXIN[®] or ACTIN[®] (0.05 mL) is added to the plasma and incubated for an additional 2 to 5 minutes. Calcium chloride (25 mM, 0.05 mL) is added to the reaction to initiate coagulation. The clotting time is the time in seconds from the moment calcium chloride is added until a clot is detected.

- 5 [00169] Prothrombin Time (PT) is determined using thromboplastin (Thromboplastin C Plus, Dade-Behring, Illinois) following the directions in the package insert. Plasma (0.05 mL) is warmed to 37°C for 1 minute. Thromboplastin (0.1 mL) is added to the plasma to initiate coagulation. The clotting time is the time in seconds from the moment thromboplastin is added until a clot is detected.
- 10 [00170] The Examples disclosed below were tested in the Factor XIa assay described above and found having Factor XIa inhibitory activity. A range of Factor XIa inhibitory activity (K_i values) of ≤ 10 μM (10000 nM) was observed. The results are shown in Tables 1 and A. The activity ranges in Table A are: A is 500 – 5000 nanocromolar (nM); B is 100 - 500 nM; C is 5-10 nM; D is < 5 nM. Note that by using the Example Number
- 15 in the tables the structures of the compounds can be found herein.

Table 1

Example No.	Factor XIa K _i (nM)
1	<5.00
4	10.26
7	49.73
13	<5.00
15	2440.00
16	2294.00
22	<5.00
28	1217.00
37	86.45
41	5641.00
43	20.60
52	<5.00
63	34.46

Example No.	Factor XIa Ki (nM)
71	491.50
81	<5.00
90	314.00
94	<5.00
98	632.4
106	<5.00
119	<5.00
125	1006.00
128	132.70
131	<5.00
155	<5.00
169	516.80
175	<5.00
184	<5.00
189	1690.00
191	1051.00
193	107.30
196	843.70
198	5736.00
215	<5.00
216	955.00
228	<5.00
235	74.48
237	4617.00
240	47.10
250	<5.00
257	2570.00
266	<5.00

Table A

Example No.	Factor XIa Ki (nM)
2	B
3	D
5	C
6	C
8	C
9	C
10	C
11	D
12	C
14	D
17	C
18	D
19	C
20	C
21	D
23	C
24	C
25	C
26	C
27	D
29	C
30	B
31	D
32	B
33	C
34	D
35	D
36	B
38	C
39	C

Example No.	Factor XIa Ki (nM)
40	D
42	C
44	C
45	C
46	D
47	D
48	B
49	D
50	B
51	C
53	D
54	D
55	B
56	C
57	C
58	B
59	C
60	D
61	C
62	D
64	D
65	C
66	C
67	B
68	B
69	B
70	B
72	A
73	A
74	B

Example No.	Factor XIa Ki (nM)
75	B
76	A
77	B
78	D
79	D
80	D
82	D
83	D
84	D
85	D
86	D
87	D
88	C
89	D
91	C
92	D
93	C
95	D
96	D
97	D
99	D
100	D
101	D
102	C
103	D
104	D
105	D
107	C
108	D
109	C

Example No.	Factor XIa Ki (nM)
110	C
111	A
112	D
113	B
114	D
115	D
116	D
117	D
118	C
120	D
121	D
122	D
123	D
124	D
126	D
127	D
129	D
130	D
132	B
133	D
134	D
135	D
136	D
137	D
138	D
139	D
140	D
141	D
142	D
143	D

Example No.	Factor XIa Ki (nM)
144	D
145	D
146	D
147	D
148	D
149	D
150	D
151	D
152	D
153	C
154	D
156	C
157	C
158	D
159	D
160	C
161	D
162	D
163	C
164	D
165	C
166	C
167	C
168	D
170	D
171	C
172	D
173	C
174	D
176	D

Example No.	Factor XIa Ki (nM)
177	C
178	D
179	B
180	D
181	C
182	C
183	B
185	C
186	A
187	B
188	D
190	C
192	C
194	D
195	D
197	C
199	D
200	B
201	D
202	B
203	C
204	D
205	C
206	D
207	C
208	D
209	D
210	D
211	D
212	D

Example No.	Factor XIa Ki (nM)
213	D
214	D
217	D
218	D
219	D
220	D
221	C
222	D
223	D
224	C
225	D
226	C
227	D
229	B
230	B
231	B
232	C
233	C
234	C
236	C
238	C
239	D
241	D
242	B
243	D
244	D
245	D
246	D
247	D
248	D

Example No.	Factor XIa Ki (nM)
249	D
251	D
252	D
253	C
254	D
255	D
256	D
258	D
259	D
260	D
261	D
262	D
263	D
264	D
265	D
267	D
268	D
269	D
270	D

B. *In Vivo* Assays

[00171] The effectiveness of compounds of the present invention as antithrombotic agents can be determined using relevant *in vivo* thrombosis models, including *In Vivo* Electrically-induced Carotid Artery Thrombosis Models and *In Vivo* Rabbit Arterio-venous Shunt Thrombosis Models.

a. *In Vivo* Electrically-induced Carotid Artery Thrombosis (ECAT) Model

[00172] The rabbit ECAT model, described by Wong et al. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295:212-218 (2000)), can be used in this study. Male New Zealand White rabbits are anesthetized with ketamine (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) and xylazine (10 mg/kg + 10

mg/kg/h IM). These anesthetics are supplemented as needed. An electromagnetic flow probe is placed on a segment of an isolated carotid artery to monitor blood flow. Test agents or vehicle will be given (i.v., i.p., s.c., or orally) prior to or after the initiation of thrombosis. Drug treatment prior to initiation of thrombosis is used to model the ability of test agents to prevent and reduce the risk of thrombus formation, whereas dosing after initiation is used to model the ability to treat existing thrombotic disease. Thrombus formation is induced by electrical stimulation of the carotid artery for 3 min at 4 mA using an external stainless-steel bipolar electrode. Carotid blood flow is measured continuously over a 90-min period to monitor thrombus-induced occlusion. Total carotid blood flow over 90 min is calculated by the trapezoidal rule. Average carotid flow over 90 min is then determined by converting total carotid blood flow over 90 min to percent of total control carotid blood flow, which would result if control blood flow had been maintained continuously for 90 min. The ED₅₀ (dose that increased average carotid blood flow over 90 min to 50% of the control) of compounds are estimated by a nonlinear least square regression program using the Hill sigmoid E_{max} equation (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

b. *In Vivo* Rabbit Arterio-venous (AV) Shunt Thrombosis Model

[00173] The rabbit AV shunt model, described by Wong et al. (Wong, P.C. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292:351-357 (2000)), can be used in this study. Male New Zealand White rabbits are anesthetized with ketamine (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) and xylazine (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). These anesthetics are supplemented as needed. The femoral artery, jugular vein and femoral vein are isolated and catheterized. A saline-filled AV shunt device is connected between the femoral arterial and the femoral venous cannulae. The AV shunt device consists of an outer piece of tygon tubing (length = 8 cm; internal diameter = 7.9 mm) and an inner piece of tubing (length = 2.5 cm; internal diameter = 4.8 mm). The AV shunt also contains an 8-cm-long 2-0 silk thread (Ethicon, Somerville, NJ). Blood flows from the femoral artery via the AV-shunt into the femoral vein. The exposure of flowing blood to a silk thread induces the formation of a significant thrombus. Forty minutes later, the shunt is disconnected and the silk thread covered with thrombus is weighed. Test agents or vehicle will be given (i.v., i.p., s.c., or orally) prior to the opening of the AV shunt. The percentage inhibition of thrombus

formation is determined for each treatment group. The ID₅₀ values (dose that produces 50% inhibition of thrombus formation) are estimated by a nonlinear least square regression program using the Hill sigmoid E_{max} equation (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

- 5 **[00174]** The anti-inflammatory effect of these compounds can be demonstrated in an Evans Blue dye extravasation assay using C1-esterase inhibitor deficient mice. In this model, mice are dosed with a compound of the present invention, Evans Blue dye is injected via the tail vein, and extravasation of the blue dye is determined by spectrophotometric means from tissue extracts.
- 10 **[00175]** The ability of the compounds of the current invention to reduce or prevent the systemic inflammatory response syndrome, for example, as observed during on-pump cardiovascular procedures, can be tested in *in vitro* perfusion systems, or by on-pump surgical procedures in larger mammals, including dogs and baboons. Read-outs to assess the benefit of the compounds of the present invention include for example reduced
- 15 platelet loss, reduced platelet / white blood cell complexes, reduced neutrophil elastase levels in plasma, reduced activation of complement factors, and reduced activation and/or consumption of contact activation proteins (plasma kallikrein, factor XII, factor XI, high molecular weight kininogen, C1-esterase inhibitors).
- 20 **[00176]** The compounds of the present invention may also be useful as inhibitors of additional serine proteases, notably human thrombin, human plasma kallikrein and human plasmin. Because of their inhibitory action, these compounds are indicated for use in the prevention or treatment of physiological reactions, including blood coagulation, fibrinolysis, blood pressure regulation and inflammation, and wound healing catalyzed by the aforesaid class of enzymes. Specifically, the compounds have utility as drugs for the
- 25 treatment of diseases arising from elevated thrombin activity of the aforementioned serine proteases, such as myocardial infarction, and as reagents used as anticoagulants in the processing of blood to plasma for diagnostic and other commercial purposes.

30 V. PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, FORMULATIONS AND COMBINATIONS

[00177] The compounds of this invention can be administered in such oral dosage forms as tablets, capsules (each of which includes sustained release or timed release

formulations), pills, powders, granules, elixirs, tinctures, suspensions, syrups, and emulsions. They may also be administered in intravenous (bolus or infusion), intraperitoneal, subcutaneous, or intramuscular form, all using dosage forms well known to those of ordinary skill in the pharmaceutical arts. They can be administered alone, but generally will be administered with a pharmaceutical carrier selected on the basis of the chosen route of administration and standard pharmaceutical practice.

[00178] The term “pharmaceutical composition” means a composition comprising a compound of the invention in combination with at least one additional pharmaceutically acceptable carrier. A “pharmaceutically acceptable carrier” refers to media generally accepted in the art for the delivery of biologically active agents to animals, in particular, mammals, including, *i.e.*, adjuvant, excipient or vehicle, such as diluents, preserving agents, fillers, flow regulating agents, disintegrating agents, wetting agents, emulsifying agents, suspending agents, sweetening agents, flavoring agents, perfuming agents, antibacterial agents, antifungal agents, lubricating agents and dispensing agents, depending on the nature of the mode of administration and dosage forms.

Pharmaceutically acceptable carriers are formulated according to a number of factors well within the purview of those of ordinary skill in the art. These include, without limitation: the type and nature of the active agent being formulated; the subject to which the agent-containing composition is to be administered; the intended route of administration of the composition; and the therapeutic indication being targeted. Pharmaceutically acceptable carriers include both aqueous and non-aqueous liquid media, as well as a variety of solid and semi-solid dosage forms. Such carriers can include a number of different ingredients and additives in addition to the active agent, such additional ingredients being included in the formulation for a variety of reasons, *e.g.*, stabilization of the active agent, binders, etc., well known to those of ordinary skill in the art. Descriptions of suitable pharmaceutically acceptable carriers, and factors involved in their selection, are found in a variety of readily available sources such as, for example, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. (1990).

[00179] The dosage regimen for the compounds of the present invention will, of course, vary depending upon known factors, such as the pharmacodynamic characteristics of the particular agent and its mode and route of administration; the species, age, sex, health, medical condition, and weight of the recipient; the nature and extent of the

symptoms; the kind of concurrent treatment; the frequency of treatment; the route of administration, the renal and hepatic function of the patient, and the effect desired. A physician or veterinarian can determine and prescribe the effective amount of the drug required to prevent, counter, or arrest the progress of the thromboembolic disorder.

- 5 [00180] By way of general guidance, the daily oral dosage of each active ingredient, when used for the indicated effects, will range between about 0.001 to about 1000 mg/kg of body weight, preferably between about 0.01 to about 100 mg/kg of body weight per day, and most preferably between about 0.1 to about 20 mg/kg/day. Intravenously, the most preferred doses will range from about 0.001 to about 10 mg/kg/minute during a
10 constant rate infusion. Compounds of this invention may be administered in a single daily dose, or the total daily dosage may be administered in divided doses of two, three, or four times daily.

[00181] Compounds of this invention can also be administered by parenteral administration (*e.g.*, intra-venous, intra-arterial, intramuscularly, or subcutaneously).

- 15 When administered intra-venous or intra-arterial, the dose can be given continuously or intermittent. Furthermore, formulation can be developed for intramuscularly and subcutaneous delivery that ensure a gradual release of the active pharmaceutical ingredient.

- [00182] Compounds of this invention can be administered in intranasal form via
20 topical use of suitable intranasal vehicles, or via transdermal routes, using transdermal skin patches. When administered in the form of a transdermal delivery system, the dosage administration will, of course, be continuous rather than intermittent throughout the dosage regimen.

- [00183] The compounds are typically administered in admixture with suitable
25 pharmaceutical diluents, excipients, or carriers (collectively referred to herein as pharmaceutical carriers) suitably selected with respect to the intended form of administration, *e.g.*, oral tablets, capsules, elixirs, and syrups, and consistent with conventional pharmaceutical practices.

- [00184] For instance, for oral administration in the form of a tablet or capsule, the
30 active drug component can be combined with an oral, non-toxic, pharmaceutically acceptable, inert carrier such as lactose, starch, sucrose, glucose, methyl cellulose, magnesium stearate, dicalcium phosphate, calcium sulfate, mannitol, sorbitol and the like;

for oral administration in liquid form, the oral drug components can be combined with any oral, non-toxic, pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water, and the like. Moreover, when desired or necessary, suitable binders, lubricants, disintegrating agents, and coloring agents can also be incorporated into the mixture.

- 5 Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars such as glucose or beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth, or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like. Lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, and the like. Disintegrators include, 10 without limitation, starch, methyl cellulose, agar, bentonite, xanthan gum, and the like.

[00185] The compounds of the present invention can also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles, and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine, or phosphatidylcholines.

- 15 **[00186]** Compounds of the present invention may also be coupled with soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamide-phenol, polyhydroxyethylaspartamidephenol, or polyethyleneoxide-polylysine substituted with palmitoyl residues. Furthermore, the compounds of the present invention may be coupled 20 to a class of biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug, for example, polylactic acid, polyglycolic acid, copolymers of polylactic and polyglycolic acid, polyepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacylates, and crosslinked or amphipathic block copolymers of hydrogels.

- 25 **[00187]** Dosage forms (pharmaceutical compositions) suitable for administration may contain from about 1 milligram to about 1000 milligrams of active ingredient per dosage unit. In these pharmaceutical compositions the active ingredient will ordinarily be present in an amount of about 0.1-95% by weight based on the total weight of the composition.

- 30 **[00188]** Gelatin capsules may contain the active ingredient and powdered carriers, such as lactose, starch, cellulose derivatives, magnesium stearate, stearic acid, and the like. Similar diluents can be used to make compressed tablets. Both tablets and capsules

can be manufactured as sustained release products to provide for continuous release of medication over a period of hours. Compressed tablets can be sugar coated or film coated to mask any unpleasant taste and protect the tablet from the atmosphere, or enteric coated for selective disintegration in the gastrointestinal tract.

- 5 [00189] Liquid dosage forms for oral administration can contain coloring and flavoring to increase patient acceptance.

- [00190] In general, water, a suitable oil, saline, aqueous dextrose (glucose), and related sugar solutions and glycols such as propylene glycol or polyethylene glycols are suitable carriers for parenteral solutions. Solutions for parenteral administration preferably
10 contain a water soluble salt of the active ingredient, suitable stabilizing agents, and if necessary, buffer substances. Antioxidizing agents such as sodium bisulfite, sodium sulfite, or ascorbic acid, either alone or combined, are suitable stabilizing agents. Also used are citric acid and its salts and sodium EDTA. In addition, parenteral solutions can contain preservatives, such as benzalkonium chloride, methyl-or propyl-paraben, and
15 chlorobutanol.

[00191] Suitable pharmaceutical carriers are described in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, a standard reference text in this field.

- [00192] Where the compounds of this invention are combined with other anticoagulant agents, for example, a daily dosage may be about 0.1 to about 100 milligrams of the
20 compound of the present invention and about 0.1 to about 100 milligrams per kilogram of patient body weight. For a tablet dosage form, the compounds of this invention generally may be present in an amount of about 5 to about 100 milligrams per dosage unit, and the second anti-coagulant in an amount of about 1 to about 50 milligrams per dosage unit.

- [00193] Where the compounds of the present invention are administered in
25 combination with an anti-platelet agent, by way of general guidance, typically a daily dosage may be about 0.01 to about 25 milligrams of the compound of the present invention and about 50 to about 150 milligrams of the anti-platelet agent, preferably about 0.1 to about 1 milligrams of the compound of the present invention and about 1 to about 3 milligrams of antiplatelet agents, per kilogram of patient body weight.

- 30 [00194] Where the compounds of the present invention are administered in combination with thrombolytic agent, typically a daily dosage may be about 0.1 to about 1 milligrams of the compound of the present invention, per kilogram of patient body

weight and, in the case of the thrombolytic agents, the usual dosage of the thrombolytic agent when administered alone may be reduced by about 50-80% when administered with a compound of the present invention.

[00195] Particularly when provided as a single dosage unit, the potential exists for a chemical interaction between the combined active ingredients. For this reason, when the compound of the present invention and a second therapeutic agent are combined in a single dosage unit they are formulated such that although the active ingredients are combined in a single dosage unit, the physical contact between the active ingredients is minimized (that is, reduced). For example, one active ingredient may be enteric coated. By enteric coating one of the active ingredients, it is possible not only to minimize the contact between the combined active ingredients, but also, it is possible to control the release of one of these components in the gastrointestinal tract such that one of these components is not released in the stomach but rather is released in the intestines. One of the active ingredients may also be coated with a material that affects a sustained-release throughout the gastrointestinal tract and also serves to minimize physical contact between the combined active ingredients. Furthermore, the sustained-released component can be additionally enteric coated such that the release of this component occurs only in the intestine. Still another approach would involve the formulation of a combination product in which the one component is coated with a sustained and/or enteric release polymer, and the other component is also coated with a polymer such as a low viscosity grade of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) or other appropriate materials as known in the art, in order to further separate the active components. The polymer coating serves to form an additional barrier to interaction with the other component.

[00196] These as well as other ways of minimizing contact between the components of combination products of the present invention, whether administered in a single dosage form or administered in separate forms but at the same time by the same manner, will be readily apparent to those skilled in the art, once armed with the present disclosure.

[00197] In another embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition further comprising additional therapeutic agent(s) selected from potassium channel openers, potassium channel blockers, calcium channel blockers, sodium hydrogen exchanger inhibitors, antiarrhythmic agents, antiatherosclerotic agents, anticoagulants, antithrombotic agents, prothrombolytic agents, fibrinogen antagonists,

diuretics, antihypertensive agents, ATPase inhibitors, mineralocorticoid receptor antagonists, phosphodiesterase inhibitors, antidiabetic agents, anti-inflammatory agents, antioxidants, angiogenesis modulators, antiosteoporosis agents, hormone replacement therapies, hormone receptor modulators, oral contraceptives, antiobesity agents, antidepressants, antianxiety agents, antipsychotic agents, antiproliferative agents, antitumor agents, antiulcer and gastroesophageal reflux disease agents, growth hormone agents and/or growth hormone secretagogues, thyroid mimetics, anti-infective agents, antiviral agents, antibacterial agents, antifungal agents, cholesterol/lipid lowering agents and lipid profile therapies, and agents that mimic ischemic preconditioning and/or myocardial stunning, or a combination thereof.

[00198] In another embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition further comprising additional therapeutic agent(s) selected from an anti-arrhythmic agent, an anti-hypertensive agent, an anti-coagulant agent, an anti-platelet agent, a thrombin inhibiting agent, a thrombolytic agent, a fibrinolytic agent, a calcium channel blocker, a potassium channel blocker, a cholesterol/lipid lowering agent, or a combination thereof.

[00199] In another embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition further comprising additional therapeutic agent(s) selected from warfarin, unfractionated heparin, low molecular weight heparin, synthetic pentasaccharide, hirudin, argatroban, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindac, indomethacin, mefenamate, dipyridamol, droxicam, diclofenac, sulfinpyrazone, piroxicam, ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudin, tissue plasminogen activator, modified tissue plasminogen activator, anistreplase, urokinase, and streptokinase, or a combination thereof.

[00200] In another embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition wherein the additional therapeutic agent is an antihypertensive agent selected from ACE inhibitors, AT-1 receptor antagonists, beta-adrenergic receptor antagonists, ETA receptor antagonists, dual ETA/AT-1 receptor antagonists, renin inhibitors (alliskerin) and vasopepsidase inhibitors, an antiarrhythmic agent selected from IKur inhibitors, an anticoagulant selected from thrombin inhibitors, antithrombin-III activators, heparin co-factor II activators, other factor XIa inhibitors, other kallikrein inhibitors, plasminogen activator inhibitor (PAI-1) antagonists, thrombin activatable

fibrinolysis inhibitor (TAFI) inhibitors, factor VIIa inhibitors, factor IXa inhibitors, and factor Xa inhibitors, or an antiplatelet agent selected from GPIIb/IIIa blockers, GP Ib/IX blockers, protease activated receptor 1 (PAR-1) antagonists, protease activated receptor4 (PAR-4) antagonists, prostaglandin E2 receptor EP3 antagonists, collagen receptor
5 antagonists, phosphodiesterase-III inhibitors, P2Y₁ receptor antagonists, P2Y₁₂ antagonists, thromboxane receptor antagonists, cyclooxygenase-1 inhibitors, and aspirin, or a combination thereof.

[00201] In another embodiment, the present invention provides pharmaceutical composition, wherein the additional therapeutic agent(s) are an anti-platelet agent or a
10 combination thereof.

[00202] In another embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition, wherein the additional therapeutic agent is the anti-platelet agent clopidogrel.

[00203] The compounds of the present invention can be administered alone or in
15 combination with one or more additional therapeutic agents. By “administered in combination” or “combination therapy” it is meant that the compound of the present invention and one or more additional therapeutic agents are administered concurrently to the mammal being treated. When administered in combination, each component may be administered at the same time or sequentially in any order at different points in time.

20 Thus, each component may be administered separately but sufficiently closely in time so as to provide the desired therapeutic effect.

[00204] Compounds that can be administered in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, anticoagulants, anti-thrombin agents, anti-platelet agents, fibrinolytics, hypolipidemic agents, antihypertensive agents, and anti-
25 ischemic agents.

[00205] Other anticoagulant agents (or coagulation inhibitory agents) that may be used in combination with the compounds of this invention include warfarin, heparin (either unfractionated heparin or any commercially available low molecular weight heparin, for example LOVENOX[®]), synthetic pentasaccharide, direct acting thrombin inhibitors
30 including hirudin and argatroban, as well as other factor VIIa inhibitors, factor IXa inhibitors, factor Xa inhibitors (*e.g.*, ARIXTRA[®], apixaban, rivaroxaban, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, and those disclosed in WO 98/57951, WO 03/026652, WO

01/047919, and WO 00/076970), factor XIa inhibitors, and inhibitors of activated TAFI and PAI-1 known in the art.

[00206] The term anti-platelet agents (or platelet inhibitory agents), as used herein, denotes agents that inhibit platelet function, for example, by inhibiting the aggregation, adhesion or granule-content secretion of platelets. Such agents include, but are not limited to, the various known non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as acetaminophen, aspirin, codeine, diclofenac, droxicam, fentanyl, ibuprofen, indomethacin, ketorolac, mefenamate, morphine, naproxen, phenacetin, piroxicam, sufentanyl, sulfinpyrazone, sulindac, and pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof. Of the NSAIDs, aspirin (acetylsalicylic acid or ASA) and piroxicam are preferred. Other suitable platelet inhibitory agents include glycoprotein IIb/IIIa antagonists (*e.g.*, tirofiban, eptifibatide, abciximab, and integrilin), thromboxane-A₂-receptor antagonists (*e.g.*, ifetroban), thromboxane-A-synthetase inhibitors, phosphodiesterase-III (PDE-III) inhibitors (*e.g.*, dipyridamole, cilostazol), and PDE-V inhibitors (such as sildenafil), protease-activated receptor 1 (PAR-1) antagonists (*e.g.*, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 and SCH-205831), and pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof.

[00207] Other examples of suitable anti-platelet agents for use in combination with the compounds of the present invention, with or without aspirin, are ADP (adenosine diphosphate) receptor antagonists, preferably antagonists of the purinergic receptors P₂Y₁ and P₂Y₁₂, with P₂Y₁₂ being even more preferred. Preferred P₂Y₁₂ receptor antagonists include clopidogrel, ticlopidine, prasugrel, ticagrelor, and cangrelor, and pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof. Ticlopidine and clopidogrel are also preferred compounds since they are known to be more gentle than aspirin on the gastro-intestinal tract in use. Clopidogrel is an even more preferred agent.

[00208] A preferred example is a triple combination of a compound of the present invention, aspirin, and another anti-platelet agent. Preferably, the anti-platelet agent is clopidogrel or prasugrel, more preferably clopidogrel.

[00209] The term thrombin inhibitors (or anti-thrombin agents), as used herein, denotes inhibitors of the serine protease thrombin. By inhibiting thrombin, various thrombin-mediated processes, such as thrombin-mediated platelet activation (that is, for example, the aggregation of platelets, and/or the secretion of platelet granule contents

including serotonin) and/or fibrin formation are disrupted. A number of thrombin inhibitors are known to one of skill in the art and these inhibitors are contemplated to be used in combination with the present compounds. Such inhibitors include, but are not limited to, boroarginine derivatives, boro peptides, heparins, hirudin, argatroban, dabigatran, AZD-0837, and those disclosed in WO 98/37075 and WO 02/044145, and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof. Boroarginine derivatives and boro peptides include N-acetyl and peptide derivatives of boronic acid, such as C-terminal α -aminoboronic acid derivatives of lysine, ornithine, arginine, homoarginine and corresponding isothiuronium analogs thereof. The term hirudin, as used herein, includes suitable derivatives or analogs of hirudin, referred to herein as hirulogs, such as disulfatohirudin.

[00210] The term thrombolytic (or fibrinolytic) agents (or thrombolytics or fibrinolytics), as used herein, denotes agents that lyse blood clots (thrombi). Such agents include tissue plasminogen activator (TPA, natural or recombinant) and modified forms thereof, anistreplase, urokinase, streptokinase, tenecteplase (TNK), lanoteplase (nPA), factor VIIa inhibitors, thrombin inhibitors, inhibitors of factors IXa, Xa, and XIa, PAI-I inhibitors (*i.e.*, inactivators of tissue plasminogen activator inhibitors), inhibitors of activated TAFI, α -2-antiplasmin inhibitors, and anisoylated plasminogen streptokinase activator complex, including pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof. The term anistreplase, as used herein, refers to anisoylated plasminogen streptokinase activator complex, as described, for example, in European Patent Application No. 028,489, the disclosure of which is hereby incorporated herein by reference herein. The term urokinase, as used herein, is intended to denote both dual and single chain urokinase, the latter also being referred to herein as prourokinase.

[00211] Examples of suitable cholesterol/lipid lowering agents and lipid profile therapies for use in combination with the compounds of the present invention include HMG-CoA reductase inhibitors (*e.g.*, pravastatin, lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, and other statins), low-density lipoprotein (LDL) receptor activity modulators (*e.g.*, HOE-402, PCSK9 inhibitors), bile acid sequestrants (*e.g.*, cholestyramine and colestipol), nicotinic acid or derivatives thereof (*e.g.*, NIASPAN[®]), GPR109B (nicotinic acid receptor) modulators, fenofibric acid derivatives (*e.g.*, gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate and benzaifibrate) and other peroxisome proliferator-

activated receptors (PPAR) alpha modulators, PPARdelta modulators (*e.g.*, GW-501516), PPARgamma modulators (*e.g.*, rosiglitazone), compounds that have multiple functionality for modulating the activities of various combinations of PPARalpha, PPARgamma and PPARdelta, probucol or derivatives thereof (*e.g.*, AGI-1067),
5 cholesterol absorption inhibitors and/or Niemann-Pick C1-like transporter inhibitors (*e.g.*, ezetimibe), cholesterol ester transfer protein inhibitors (*e.g.*, CP-529414), squalene synthase inhibitors and/or squalene epoxidase inhibitors or mixtures thereof, acyl coenzyme A: cholesteryl acyltransferase (ACAT) 1 inhibitors, ACAT2 inhibitors, dual ACAT1/2 inhibitors, ileal bile acid transport inhibitors (or apical sodium co-dependent
10 bile acid transport inhibitors), microsomal triglyceride transfer protein inhibitors, liver-X-receptor (LXR) alpha modulators, LXR beta modulators, LXR dual alpha/beta modulators, FXR modulators, omega 3 fatty acids (*e.g.*, 3-PUFA), plant stanols and/or fatty acid esters of plant stanols (*e.g.*, sitostanol ester used in BENECOL[®] margarine), endothelial lipase inhibitors, and HDL functional mimetics which activate reverse
15 cholesterol transport (*e.g.*, apoAI derivatives or apoAI peptide mimetics).

[00212] The compounds of the present invention are also useful as standard or reference compounds, for example as a quality standard or control, in tests or assays involving the inhibition of thrombin, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa, and/or plasma kallikrein. Such compounds may be provided in a commercial kit, for example, for use in
20 pharmaceutical research involving thrombin, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa, and/or plasma kallikrein. XIa. For example, a compound of the present invention could be used as a reference in an assay to compare its known activity to a compound with an unknown activity. This would ensure the experimenter that the assay was being performed properly and provide a basis for comparison, especially if the test compound was a
25 derivative of the reference compound. When developing new assays or protocols, compounds according to the present invention could be used to test their effectiveness.

[00213] The compounds of the present invention may also be used in diagnostic assays involving thrombin, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa, and/or plasma kallikrein. For example, the presence of thrombin, Factor VIIa, IXa, Xa XIa, and/or plasma kallikrein in an unknown
30 sample could be determined by addition of the relevant chromogenic substrate, for example S2366 for Factor XIa, to a series of solutions containing test sample and optionally one of the compounds of the present invention. If production of pNA is

observed in the solutions containing test sample, but not in the presence of a compound of the present invention, then one would conclude Factor XIa was present.

[00214] Extremely potent and selective compounds of the present invention, those having K_i values less than or equal to 0.001 μM against the target protease and greater than or equal to 0.1 μM against the other proteases, may also be used in diagnostic assays involving the quantitation of thrombin, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa, and/or plasma kallikrein in serum samples. For example, the amount of Factor XIa in serum samples could be determined by careful titration of protease activity in the presence of the relevant chromogenic substrate, S2366, with a potent and selective Factor XIa inhibitor of the present invention.

[00215] The present invention also encompasses an article of manufacture. As used herein, article of manufacture is intended to include, but not be limited to, kits and packages. The article of manufacture of the present invention, comprises: (a) a first container; (b) a pharmaceutical composition located within the first container, wherein the composition, comprises: a first therapeutic agent, comprising: a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt form thereof; and, (c) a package insert stating that the pharmaceutical composition can be used for the treatment of a thromboembolic and/or inflammatory disorder (as defined previously). In another embodiment, the package insert states that the pharmaceutical composition can be used in combination (as defined previously) with a second therapeutic agent to treat a thromboembolic and/or inflammatory disorder. The article of manufacture can further comprise: (d) a second container, wherein components (a) and (b) are located within the second container and component (c) is located within or outside of the second container. Located within the first and second containers means that the respective container holds the item within its boundaries.

[00216] The first container is a receptacle used to hold a pharmaceutical composition. This container can be for manufacturing, storing, shipping, and/or individual/bulk selling. First container is intended to cover a bottle, jar, vial, flask, syringe, tube (*e.g.*, for a cream preparation), or any other container used to manufacture, hold, store, or distribute a pharmaceutical product.

[00217] The second container is one used to hold the first container and, optionally, the package insert. Examples of the second container include, but are not limited to,

boxes (*e.g.*, cardboard or plastic), crates, cartons, bags (*e.g.*, paper or plastic bags), pouches, and sacks. The package insert can be physically attached to the outside of the first container via tape, glue, staple, or another method of attachment, or it can rest inside the second container without any physical means of attachment to the first container.

5 Alternatively, the package insert is located on the outside of the second container. When located on the outside of the second container, it is preferable that the package insert is physically attached via tape, glue, staple, or another method of attachment. Alternatively, it can be adjacent to or touching the outside of the second container without being physically attached.

10 **[00218]** The package insert is a label, tag, marker, etc. that recites information relating to the pharmaceutical composition located within the first container. The information recited will usually be determined by the regulatory agency governing the area in which the article of manufacture is to be sold (*e.g.*, the United States Food and Drug Administration). Preferably, the package insert specifically recites the indications for
15 which the pharmaceutical composition has been approved. The package insert may be made of any material on which a person can read information contained therein or thereon. Preferably, the package insert is a printable material (*e.g.*, paper, plastic, cardboard, foil, adhesive-backed paper or plastic, etc.) on which the desired information has been formed (*e.g.*, printed or applied).

20

[00219] Other features of the invention will become apparent in the course of the following descriptions of exemplary embodiments that are given for illustration of the invention and are not intended to be limiting thereof. The following Examples have been prepared, isolated and characterized using the methods disclosed herein.

25

VI. GENERAL SYNTHESIS INCLUDING SCHEMES

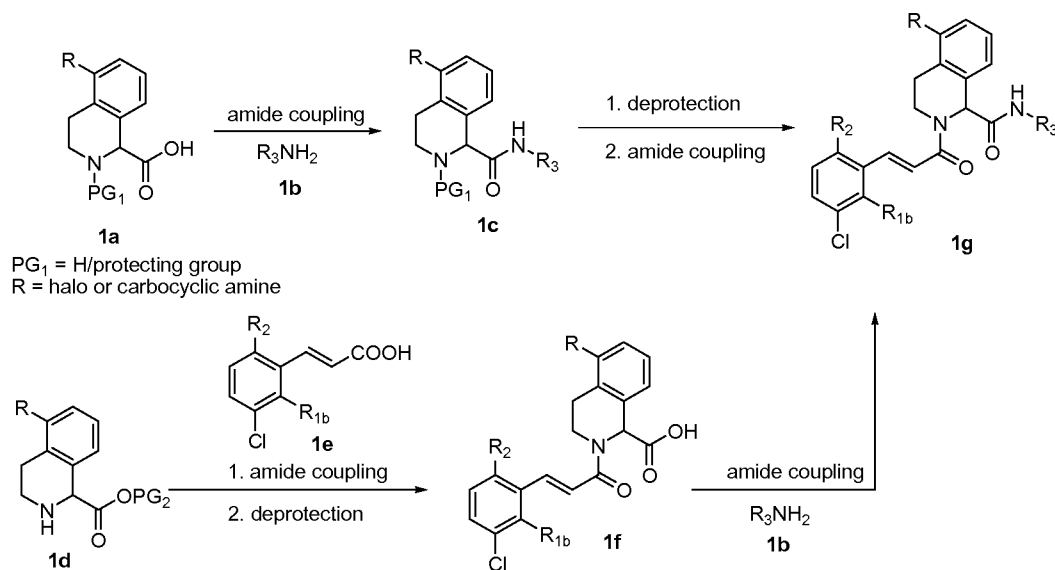
[00220] The compounds of the present invention may be synthesized by many methods available to those skilled in the art of organic chemistry (Maffrand, J. P. et al., Heterocycles, 16(1):35-7 (1981)). General synthetic schemes for preparing compounds
30 of the present invention are described below. These schemes are illustrative and are not meant to limit the possible techniques one skilled in the art may use to prepare the compounds disclosed herein. Different methods to prepare the compounds of the present invention will be evident to those skilled in the art. Additionally, the various steps in the

synthesis may be performed in an alternate sequence in order to give the desired compound or compounds.

[00221] Examples of compounds of the present invention prepared by methods described in the general schemes are given in the intermediates and examples section set out hereinafter. Example compounds are typically prepared as racemic mixtures. Preparation of homochiral examples may be carried out by techniques known to one skilled in the art. For example, homochiral compounds may be prepared by separation of racemic products by chiral phase preparative HPLC. Alternatively, the example compounds may be prepared by methods known to give enantiomerically enriched products. These include, but are not limited to, the incorporation of chiral auxiliary functionalities into racemic intermediates which serve to control the diastereoselectivity of transformations, providing enantio-enriched products upon cleavage of the chiral auxiliary.

[00222] Scheme 1 illustrates a few approaches to the synthesis of compounds of Formula (I). Amide **1c** can be prepared by amide coupling of commercially available or readily accessible acid **1a** and readily accessible aniline **1b** using methods commonly used in the literature, such as T3P/base, HOAt/EDC/base and/or POCl₃, pyridine. Deprotection of the protecting group PG₁ using appropriate conditions known to those in the art of organic synthesis, followed by coupling with acid **1e** can yield compounds of formula **1g**. Alternatively, coupling of amine **1d** with acid **1e** followed by deprotection can give acid **1f**. The coupling of acid **1f** with amine **1b** under standard peptide coupling procedures can yield compounds of formula **1g**. Appropriate functionalization of intermediates used in this invention to prepare compounds of formula **1g** can be achieved through the Suzuki, Buchwald, Ullman or Mitsunobu reactions or simple reactions known to those in the art.

Scheme 1:

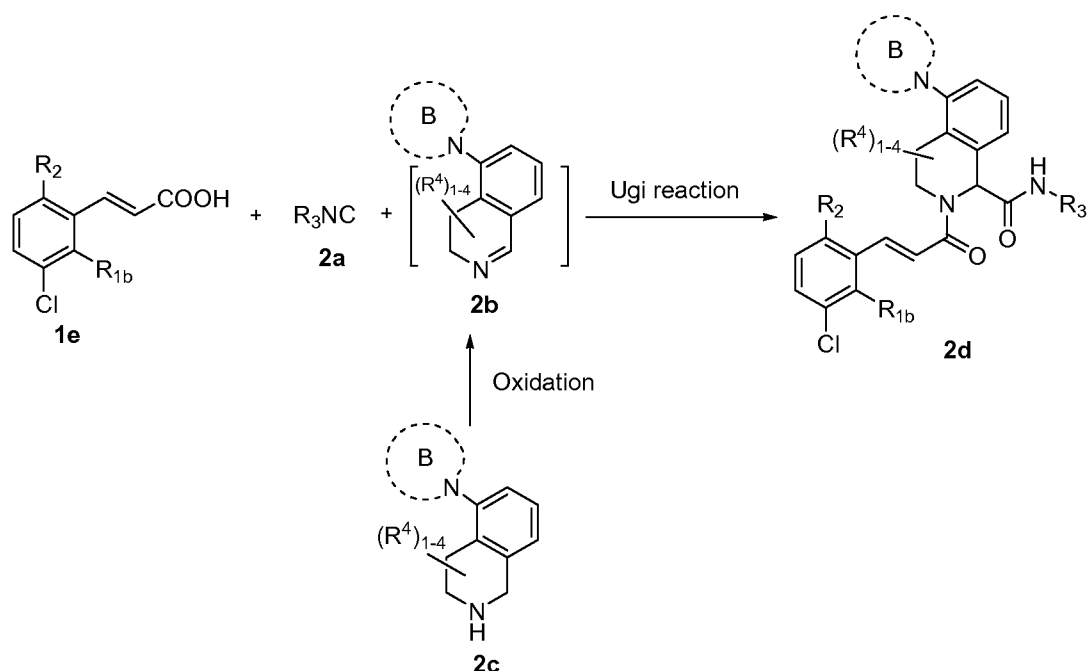


[00223] Scheme 2 describes an alternative method to access compounds of this

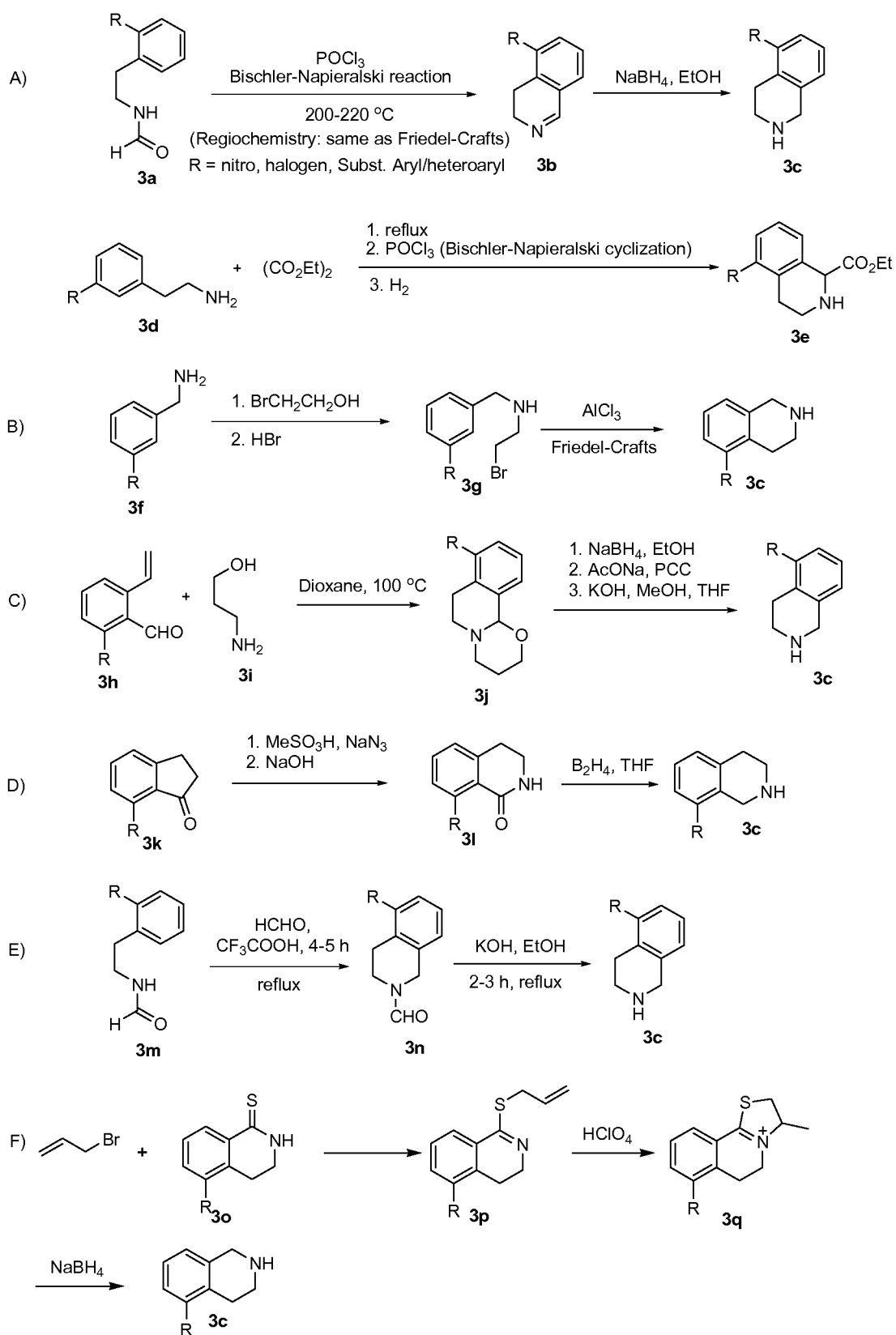
invention. Reaction of acid **1e**, isocyanide **2a**, and imine **2b** can give Ugi product **2d**

- 5 (Schuster, I. et al., Letters in Organic Chemistry, 4(2):102-108 (2007)). Selective oxidation of tetrahydroisoquinoline **2c** using known methods such as MnO₂ (Aoyama, T. et al., Synlett, 1:35-36 (1998)) can yield imine **2b**, which can then be used via the three component Ugi coupling procedures described above. The Ugi coupling procedures can be used extensively with other imino derived intermediates contained in this invention.
- 10 Further manipulations of the Ugi derived products can afford compounds of this invention.

Scheme 2:

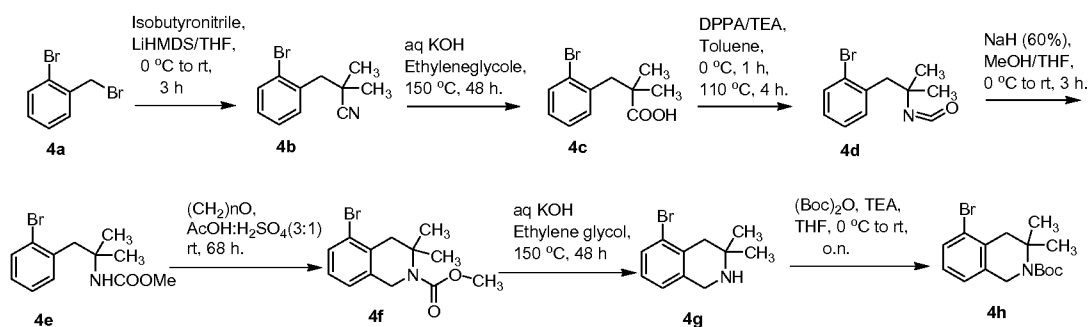


- [00224] Scheme 3 describes methods for preparing the tetrahydroisoquinoline intermediate **3c** and **3e**. Method A uses Bischler-Napieralski cyclization to access compounds such as intermediate **3c** (Al-Hiari, Y. M. et al., Journal of Heterocyclic Chemistry, 42(4): 647-659 (2005)) or **3e** (Zalan, Z. et al., Tetrahedron, 62(12): 2883-2891 (2006)). Method B uses the Friedel-Crafts alkylation reaction to access compounds such as intermediate **3c** (Topsom, R. D. et al., Journal of the Chemical Society [Section D: Chemical Communications, 15:799 (1971)). Alternatively, as described in Method C, cyclization of intermediate **3h** and 3-aminopropanol (**3i**) can afford **3j**. Reduction with NaBH₄, followed by PCC oxidation gave β-amino aldehyde, which can be converted to **3c** under basic conditions (Umetsu, K.; Asao, N., Tetrahedron Letters, 49(17): 2722-2725 (2008)). In Method D, lactam **3l** can be synthesized from ketone **3k** by the Beckmann rearrangement. Reduction of **3l** can afford intermediates such as **3c** (Vernier, J. et al., WO 2008024398 (2008)). In Method E, the dihydroisoquinoline carbaldehyde (**3m**) was converted to **3c** under basic conditions (Martin, S. et al., WO 2006134143 (2006)). In Method F, dihydroisoquinolinethione was converted to **3c** treating the thione **3o** with bromopropene followed by treatment with perchloric acid and sodium borohydride (Mohinder, B, et al., Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 18B (4); 312-15 (1979)).
- 20 Scheme 3:



[00225] Preparation of substituted THQ analogs is shown in Scheme 4. Bromide **4a** can be converted to nitrile **4b** under lithiation conditions. Hydrolysis under basic conditions should lead to acid **4c**, which can be converted to carbamate **4e** via Curtius rearrangement. Formation of the THQ intermediate **4f** can then be accomplished by treatment with paraformaldehyde in a mixture of acetic and sulfuric acid (Bigge, C. F. et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 3(1): 39-42 (1993)). Deprotection of carbamate **4f** followed by protection with Boc₂O should afford intermediate **4h**, which can be subjected to the Suzuki cross coupling reaction with an appropriate boronate or boronic acid or the Stille coupling procedures known to those in the art.

Scheme 4:



[00226] Purification of intermediates and final products was carried out via either normal or reverse phase chromatography. Normal phase chromatography was carried out using prepacked SiO₂ cartridges eluting with either gradients of hexanes and EtOAc or DCM and MeOH unless otherwise indicated. Reverse phase preparative HPLC was carried out using C18 columns eluting with gradients of Solvent A (90% water, 10% MeOH, 0.1% TFA) and Solvent B (10% water, 90% MeOH, 0.1% TFA, UV 220 nm) or with gradients of Solvent A (90% water, 10% ACN, 0.1% TFA) and Solvent B (10% water, 90% ACN, 0.1% TFA, UV 220 nm) or with gradients of Solvent A (98% water, 2% ACN, 0.05% TFA) and Solvent B (98% ACN, 2% water, 0.05% TFA, UV 220 nm).

[00227] Unless otherwise stated, analysis of final products was carried out by reverse phase analytical HPLC.

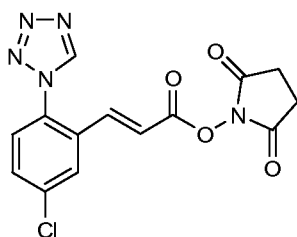
[00228] Method A: A majority of analytical HPLC runs were: SunFire (4.6 x 150mm) (15 min gradient - 95:5 H₂O / ACN-to 95:5ACN/H₂O-0.05% TFA).

[00229] Method B: A minority of analytical HPLC runs were: Zorbax (4.6 x 75 mm) (8 min gradient -10:90 MeOH / H₂O to 90:10 MeOH / H₂O, 0.2% H₃PO₄)

[00230] A majority of mass spectra runs were run using Phenomenex Luna C18 (2 x 30mm) (2 min gradient 90% H₂O / 10% MeOH / 0.1%TFA to 90% MeOH / 10% H₂O

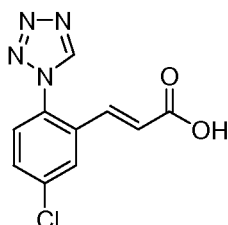
5 /0.1% TFA)

Intermediate 1: (E)-2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl 3-(5-chloro-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acrylate



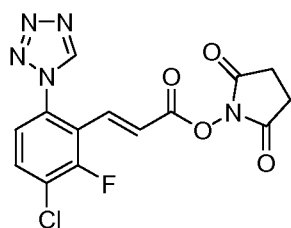
10 [00231] The synthesis was described as Intermediate 1 in PCT International Application, WO 2009/114677 published 09/17/09.

Intermediate 2: (E)-3-(5-chloro-2-tetrazol-1-yl-phenyl)-acrylic acid



15 [00232] The synthesis was described as Intermediate 1B in PCT International Application, WO 2009/114677 published 09/17/09.

Intermediate 3: (E)-3-(3-Chloro-2-fluoro-6-tetrazol-1-yl-phenyl)-acrylic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester

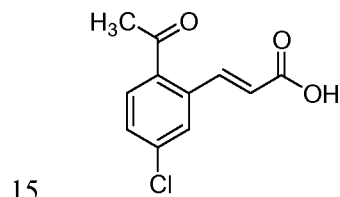


20

[00233] Intermediate 3A: (E)-3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acrylic acid: The synthesis of Intermediate 3A was described as Intermediate 7 in PCT International Application, WO 2009/114677 published 09/17/09.

[00234] Intermediate 3: To a slightly turbid mixture of Intermediate 3A (1.0 g, 3.72 mmol) in THF (18.70 mL) and DMF (1.870 mL) was added 1-hydroxypyrrolidine-2,5-dione (0.471 g, 4.09 mmol) and DIC (0.638 mL, 4.09 mmol). The reaction was stirred at rt and a white precipitate formed overtime. The solid was collected by suction filtration and washed with MeOH and H₂O. The crude product was then air-dried and finally dried under vacuum to give Intermediate 3 (0.98 g, 72%), as a white solid. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.06 (t, *J* = 8.12 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 16.23 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 16.51 Hz, 1H), 2.84 (s, 4 H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 366.2 (M+H)⁺.

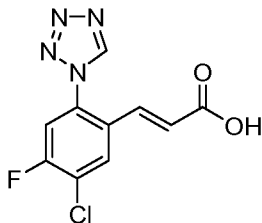
Intermediate 4: (E)-3-(2-acetyl-5-chlorophenyl)acrylic acid



[00235] Intermediate 4A: (E)-*tert*-butyl 3-(2-acetyl-5-chlorophenyl)acrylate: To a degassed solution of 1-(2-bromo-4-chlorophenyl)ethanone (1.0 g, 4.28 mmol), tributylamine (2.041 mL, 8.57 mmol), and *tert*-butyl acrylate (1.255 mL, 8.57 mmol) in DMF (10 mL) was added palladium on carbon (0.456 g, 0.428 mmol) and palladium (II) acetate (0.096 g, 0.428 mmol). The reaction mixture was warmed to 100 °C. After 16 h, the reaction was cooled to rt and filtered. The solid was rinsed with DMF and the filtrate was diluted with EtOAc and washed with H₂O (2x) followed by brine. The crude product was then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Purification by normal phase chromatography afforded Intermediate 4A (0.760 g, 63%), as a brown oil. MS (ESI) *m/z*: 225.0 (M-C₄H₈+H)⁺.

[00236] Intermediate 4: A solution of Intermediate 4A (0.048 g, 0.171 mmol) in 50% TFA/DCM (2 mL) was stirred at rt. After 1 h, the reaction was concentrated to give Intermediate 4 (0.038 g, 100%) as a yellow solid. The material was carried onto the next step without further purification. MS (ESI) *m/z*: 225.1 (M+H)⁺.

Intermediate 5: (E)-3-(5-chloro-4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acrylic acid



[00237] Intermediate 5A: 4-chloro-5-fluoro-2-iodoaniline: To 4-chloro-3-fluoroaniline (25g, 0.17 mmol) in 250 mL of H₂O was added NaHCO₃ (21.6g, 0.25 mmol). After cooling to 0 °C, iodine (43.5g, 0.17 mmol) was added. After 18 h at rt, an additional 10.8 g of iodine was added and the reaction was stirred overnight. The reaction was extracted with DCM (4x250 mL), the combined organics were washed with sodium thiosulfate solution (2x250 mL) and brine (2x250 mL) and dried (Na₂SO₄). Purification by silica gel chromatography gave 47 g of Intermediate 5A. MS (ESI) m/z: 145.2 (M+H)⁺.

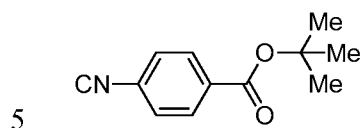
[00238] Intermediate 5B: 1-(4-chloro-5-fluoro-2-iodophenyl)-1*H*-tetrazole: To Intermediate 5A (47g, 17.3 mmol) in AcOH (470 mL) was added NaN₃ (33.76g, 51.9 mmol) and trimethyl orthoformate (56.8 mL, 51.9 mmol). After 30 h, the reaction was poured into ice H₂O, the solids were filtered-off and washed with petroleum ether to afford 49 g Intermediate 5B. MS (ESI) m/z: 324.8 (M+H)⁺.

[00239] Intermediate 5C: (E)-methyl 3-(5-chloro-4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acrylate: A solution of Intermediate 5B (100g, 324.4 mmol) in ACN (1000 mL) was degassed with N₂. TEA (64 mL) and methyl acrylate (60 mL) were added and the reaction was further degassed. Pd(OAc)₂ (8 g, 11.8 mmol) was added and the reaction was heated to 85 °C for 18 h. The reaction was concentrated and the residue was diluted with H₂O. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organics were washed with brine. Purification by silica gel chromatography gave 25 g Intermediate 5C. MS (ESI) m/z: 283.0 (M+H)⁺.

[00240] Intermediate 5: (E)-3-(5-chloro-4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acrylic acid: To Intermediate 5C (5g, 17.7 mmol) in MeOH (50 mL) and THF (25 mL) was added 10% NaOH solution (25 mL). After 2 h, the reaction was concentrated and the residue was diluted with H₂O. The pH was adjusted to 2 to 3 with 1.5N HCl and the

resultant solid was filtered and washed with petroleum ether to afford 2 g of Intermediate 5. MS (ESI) m/z : 269.0 (M+H)⁺.

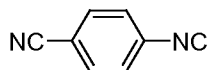
Intermediate 6: *tert*-Butyl 4-isocyanobenzoate



[00241] Intermediate 6A: *tert*-Butyl 4-formamidobenzoate: Combined *tert*-butyl 4-aminobenzoate (15.3g, 79 mmol), DMAP (1.935 g, 15.84 mmol), N-methylmorpholine (15.67 mL, 143 mmol) in DCM (120 mL) and, after cooling to 0 °C, slowly added formic acid (9.11 mL, 238 mmol). After stirring for 18 h, the reaction was concentrated and then partitioned with 1N HCl (100 mL) and EtOAc (200 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (100 mL). The combined organic layer was washed with brine (50 mL) and dried (MgSO₄). The desired product was collected as yellow syrup (16 g).

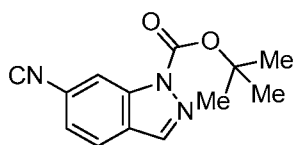
[00242] Intermediate 6: To Intermediate 6A in THF (300 mL) was added TEA (33 mL, 238 mmol) and the after cooling to 0 °C, POCl₃ (7.3 mL, 79 mmol) was slowly added and the reaction was stirred at room temperature. After 24 h, the reaction was partitioned between EtOAc (200 mL) and aqueous NaHCO₃ (100 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (100 mL). The combined organic layer was washed with brine (50 mL) and dried (MgSO₄). Purification by normal phase chromatography afforded 10.4 g (64.6%) of intermediate 6 as a green solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 8.59 Hz, 2 H), 7.41 (d, *J* = 8.34 Hz, 2 H), 1.60 (s, 9 H) ppm.

Intermediate 7: 4-Isocyanobenzonitrile



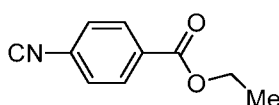
[00243] Intermediate 7 was prepared in a similar manner as Intermediate 6 from 4-isocyanobenzonitrile. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 - 7.84 (m, 2 H) 7.51 (d, *J* = 8.34 Hz, 2 H) ppm.

Intermediate 8: *tert*-Butyl 6-isocyano-1*H*-indazole-1-carboxylate



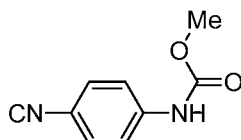
- [00244]** Intermediate 8 was prepared in a similar manner as Intermediate 6 from *tert*-butyl 6-amino-1*H*-indazole-1-carboxylate. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (1 H, s), 8.20 (1 H, s), 7.76 (1 H, d, *J* = 8.34 Hz), 7.28 - 7.40 (1 H, m), 1.74 (9 H, s) ppm. MS (ESI) *m/z*: 144 (M+H-Boc)⁺.

Intermediate 9: Ethyl 4-isocyanobenzoate



- [00245]** Intermediate 9 was prepared in a similar manner as Intermediate 6. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (t, *J* = 7.20 Hz, 3 H) 4.40 (q, *J* = 7.24 Hz, 2 H) 7.44 (d, *J* = 8.59 Hz, 2 H) 8.00 - 8.17 (m, 2 H) ppm. MS (ESI) *m/z*: 176 (M+H)⁺.

Intermediate 10: Methyl 4-isocyanophenylcarbamate



- [00246]** Intermediate 10A: 1- Boc-methyl 4-aminophenylcarbamate: To *tert*-butyl 4-aminophenylcarbamate (2.1 g, 10.08 mmol) in a separatory funnel with DCM (75mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (25mL) was added methyl chloroformate (0.937 mL, 12.10 mmol). After shaking for 10 min a thick pink gel formed. The solid was filtered off and dried. The aqueous layer was extracted with DCM (50 mL) and dried (MgSO₄). All solids collected were combined to afford 2.6 g of Intermediate 10A. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.32 (4 H, s), 3.73 (3 H, s), 1.53 (9 H, s) ppm.

- [00247]** Intermediate 10B: methyl 4-aminophenylcarbamate: Intermediate 10A (2.6g, 9.77 mmol) was deprotected with 30% TFA in DCM (40 mL). After 2 h, the reaction was concentrated and the residue was partitioned with EtOAc (75 mL) and saturated NaHCO₃ (50 mL). The organic layer was washed with brine (20 mL) and dried (MgSO₄). Crude Intermediate 10B was carried onto the next step. ¹H NMR (400 MHz,

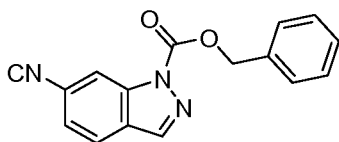
DMSO- d_6) δ 9.86 (1 H, s), 7.56 (2 H, d, $J = 8.84$ Hz), 7.28 (2 H, d, $J = 8.84$ Hz), 6.90 (2 H, s), 3.68 (3 H, s) ppm.

[00248] Intermediate 10C: methyl 4-formamidophenylcarbamate: Crude Intermediate 10B was heated to reflux in ethyl formate for several days. The solvent was removed and the residue was purified by silica gel chromatography to afford 2.9 g of Intermediate 10C as brown oil. MS (ESI) m/z : 195.0 ($M+H$)⁺.

[00249] Intermediate 10 was made in a similar manner as Intermediate 6 to afford 0.31 g (17.8%) of a tan solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.33 - 7.41 (2 H, m), 6.73 (1 H, br. s.), 3.82 (3 H, s) ppm.

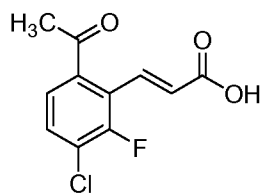
10

Intermediate 11: benzyl 6-isocyano-1*H*-indazole-1-carboxylate:



[00250] Intermediate 11 was made in a similar manner as Intermediate 6 and Intermediate 8 starting from benzyl 6-amino-1*H*-indazole-1-carboxylate: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (1 H, s), 8.21 (1 H, s), 7.76 (1 H, d, $J = 8.34$ Hz), 7.54 (2 H, d, $J = 6.82$ Hz), 7.30 - 7.47 (4 H, m), 5.56 (2 H, s) ppm. MS (ESI) m/z : 234 ($M+H-CO_2$)⁺.

Intermediate 12: (E)-3-(6-acetyl-3-chloro-2-fluorophenyl)acrylic acid:



[00251] Intermediate 12A: 2-bromo-4-chloro-3-fluorobenzoic acid: To a cooled (-78 °C) solution of DIEA (4.9 mL, 48 mmol) in THF was added dropwise *n*-BuLi (132 mL, 2.3 eq, 2.5 M). The mixture was stirred at -30 °C for 30 min. Again the reaction mixture was cooled to -78 °C, and a solution of 4-chloro-3-fluorobenzoic acid (25 g, 143 mmol) in THF was added over 1 h. The reaction was stirred at -78 °C overnight. The next day a solution of 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrachloroethane (87 g, 267 mmol) in THF was added and the reaction was stirred at -78 °C for further 2 h and then rt for 4 h. The reaction mixture was quenched with H₂O, organic layer was separated and aqueous layer washed

20

25

with Et₂O. Aqueous layer acidified with 1.5 N HCl and extracted in EtOAc (2 x 200 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford Intermediate 12A (30 g, 83.3%). MS (ESI) m/z: 252.6 (M-H)⁺.

[00252] Intermediate 12B: Diethyl 2-((2-bromo-4-chloro-3-fluorophenyl)

- 5 (hydroxy)methylene)malonate: To a suspension of Intermediate 12A (14.6 g, 57 mmol) in DCM (200 mL) was added thionyl chloride (6.6 mL, 88 mmol). The mixture was stirred at reflux for 3 h. Solvent was removed and the residue was dried in vacuum to give the acid chloride as a light brown solid. To a cooled (0 °C) suspension of sodium hydride (3.66 g (60%), 91.5 mmol) in THF was added a solution of diethyl malonate
- 10 (0.612 g, 3.82 mmol) in THF (5 mL). After 10 min, a solution of the acid chloride (16.4 g, 60 mmol) in THF (160 mL) was added slowly. Following the addition, the reaction was warmed to rt. After 30 min, the solvent was removed and the residue was treated with cold (0 °C) 1.2 M HCl (150 mL). The mixture was extracted with EtOAc (3 x 250 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered,
- 15 and concentrated to give Intermediate 12B (20 g, 87%) as a solid. MS (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

[00253] Intermediate 12C: 1-(2-Bromo-4-chloro-3-fluorophenyl)ethanone:

- A solution of Intermediate 12B (18.6 g, 47 mmol) in AcOH (200 mL), H₂O (150 mL) and H₂SO₄ (2.0 mL) was stirred at 110 °C for 4 h. Most of the solvent was removed and the
- 20 residue was diluted with EtOAc (400 mL), washed with H₂O (5 x 20 mL), saturated NaHCO₃, 1N NaOH, and brine. The solvent was removed to give Intermediate 12C (10 g, 84% yield) as a low melting solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (q, *J* = 6.8, 6.4 Hz, 1 H), 7.24 (q, *J* = 6.4, 5.2 Hz, 1 H), 2.5 (s, 3H) ppm.

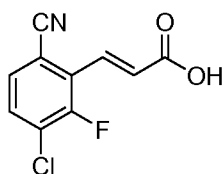
[00254] Intermediate 12D: (E)-*tert*-Butyl 3-(6-acetyl-3-chloro-2-

- 25 fluorophenyl)acrylate: To a mixture of Intermediate 12C (50 g, 198 mmol), *tert*-butyl acrylate (50.9 g, 397 mmol) and TEA (55 mL, 397 mmol) in DMF (500 mL) was added Pd(OAc)₂ (8.9 g, 39.7 mmol). The resulting mixture was stirred at 90 °C overnight. The reaction was cooled to rt, filtered, and the filtrate was concentrated. Purification by column chromatography gave Intermediate 12D (30 g, 51%) as a light yellow solid. MS
- 30 (ESI) m/z: 242.7 (M+H)⁺.

[00255] Intermediate 12: A solution of Intermediate 12D (25 g, 84 mmol) in DCM (330 mL) and TFA (330 mL) was stirred at rt. After 1.5 h, the solvent was concentrated

to give Intermediate 12 (19.5 g, 97%) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.69 (bs, 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) ppm. MS (ESI) m/z : 241 (M-H) $^+$.

5 Intermediate 13: (E)-3-(3-Chloro-6-cyano-2-fluorophenyl)acrylic acid:



- [00256] Intermediate 13: 2-Bromo-4-chloro-3-fluorobenzamide: To a solution of 2-bromo-4-chloro-3-fluorobenzoic acid (20 g, 0.078 mol) in DCM (200 mL) was added thionyl chloride (14.7 g, 0.125 mol) followed by DMF (29.5 g, 0.5 moles) and the
- 10 reaction was heated to reflux for 4 h. The reaction was then cooled to 0 °C and NH_3 gas was bubbled in until the pH was basic. After 30 min, the reaction mixture was quenched with H_2O and extracted with DCM. The combined organics were washed with H_2O , brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to yield the crude product. The crude product was finally suspended in petroleum ether and filtered to afford 16.5 g of
- 15 Intermediate 13A. MS (ESI) m/z : 250.0 (M+H) $^+$.

- [00257] Intermediate 13B: 2-Bromo-4-chloro-3-fluorobenzonitrile: To Intermediate 13A (10 g, 39 mmol) was added POCl_3 (100 mL) and NaOH (5 g, 87 mmol) and the reaction was heated to 110 °C for 2 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was quenched with ice water. Extracted with EtOAc and the combined organics
- 20 were washed with 10% NaHCO_3 , brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to afford 8.5 g of 13B. MS (ESI) m/z : 232.9 (M+H) $^+$.

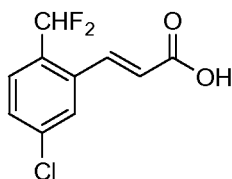
- [00258] Intermediate 13C: (E)-Methyl 3-(3-chloro-6-cyano-2-fluorophenyl)acrylate: Combined Intermediate 13B (7 g, 29.9 mmol), tetrabutylammonium bromide (9.6 g, 29.9 mmol), NaHCO_3 (6.2 g, 74.8 mmol), methyl acrylate (5.2 g, 59.8 mmol) and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in
- 25 DMF (50 mL). After stirring at rt for 18 h, the reaction was heated to 90 °C for 4 h. The reaction was then cooled to rt and filtered through Celite $^{\text{®}}$. Purification by normal phase chromatography afforded 3.5 g of Intermediate 13C. MS (ESI) m/z : 257 (M+ H_2O) $^+$.

[00259] Intermediate 13: To Intermediate 13C (0.5 g, 2.0 mmol) in THF (15 mL) and MeOH (5 mL) was added 1N LiOH (5 mL, 5 mmol). After 2 h, the volatile solvents were

removed and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The aqueous layer was acidified and extracted with EtOAc and the combined organics were washed with H₂O, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to afford 0.3 g of Intermediate 13. MS (ESI) m/z: 226.2 (M+2+H)⁺.

5

Intermediate 14: (E)-3-(5-Chloro-2-(difluoromethyl)phenyl)acrylic acid

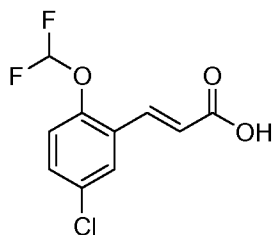


[00260] Intermediate 14A: 2-Bromo-4-chloro-1-(difluoromethyl)benzene: To a solution of 2-bromo-4-chlorobenzaldehyde (1 g, 4.56 mmol) in DCM (15 mL) was added
10 DAST (0.903 mL, 6.83 mmol) at 0 °C. The reaction was allowed to warm to rt and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with saturated NaHCO₃ and brine. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give Intermediate 14A (0.88 g, 80%) as a clear oil. MS (ESI) m/z: 261.2 (M+Na)⁺.

[00261] Intermediate 14B: (E)-*tert*-Butyl 3-(5-chloro-2-(difluoromethyl)phenyl)acrylate: To a solution of Intermediate 14A (0.88 g, 3.64 mmol) in DMF (10 mL) was
15 added *tert*-butyl acrylate (1.401 g, 10.93 mmol), TEA (1.270 mL, 9.11 mmol) and Pd(OAc)₂ (0.082 g, 0.364 mmol). The reaction was warmed to 90 °C. After 5 h, the reaction was cooled to rt and then filtered to remove the solid. The filtrate was diluted with EtOAc, washed with 1M HCl, saturated NaHCO₃, and brine. The organic phase was
20 dried over MgSO₄, filtered and concentrated. Purification by normal phase chromatography gave Intermediate 14B (232 mg, 22%) as a tan oil. MS (ESI) m/z: 233.1(M-*t*Bu)⁺.

[00262] Intermediate 14: To a solution of Intermediate 14B (232 mg, 0.804 mmol) in DCM (2.0 mL) was added TFA (2.0 mL, 26.0 mmol). The reaction was stirred under
25 argon at rt. After 1 h, the solvent was removed and residue was dried to give Intermediate 14 (191 mg, 100 %) as tan solid. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) 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). ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD) δ -111.67 (s, 2F) ppm. MS (ESI) m/z: 233.1(M+H)⁺.

Intermediate 15: (E)-3-(5-Chloro-2-(difluoromethoxy)phenyl)acrylic acid:



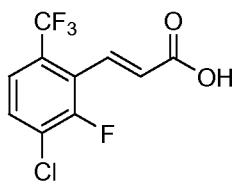
[00263] Intermediate 15A (E)-*tert*-Butyl 3-(5-chloro-2-(difluoromethoxy)phenyl)

- 5 acrylate: To a solution of potassium *tert*-butoxide (0.407 g, 3.63 mmol) in THF (10 mL) were added *tert*-butyl 2-(dimethoxyphosphoryl)acetate (0.528 mL, 2.66 mmol) and 5-chloro-2-(difluoromethoxy)benzaldehyde (0.50 g, 2.420 mmol) at 0 °C. After 4 h, NH₄Cl solution was added and the reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with saturated NH₄Cl solution, saturated NaHCO₃, and brine. The organic phase was dried
10 over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by normal phase chromatography to yield Intermediate 15A as a white solid (550 mg, 74%). MS (ESI) *m/z*: 327.0 (M+Na)⁺. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -81.11 (1 F, s) ppm.

[00264] Intermediate 15: To a solution of (E)-*tert*-butyl 3-(5-chloro-2-(difluoromethoxy) phenyl)acrylate (458 mg, 1.503 mmol) in DCM (4 mL) was added

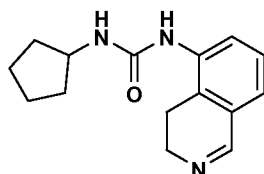
- 15 TFA (2.0 mL, 26.0 mmol). After 1h, the solvent was removed to give Intermediate 15 as a white solid. MS (ESI) *m/z*: 249.0 (M+H)⁺.

Intermediate 16: (E)-3-(3-chloro-2-fluoro-6-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid



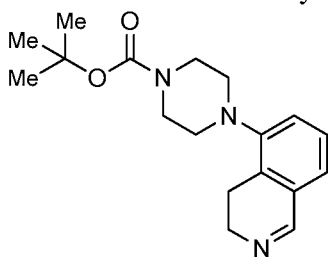
- 20 **[00265]** Intermediate 16 was made in a similar manner as Intermediate 15 substituting 3-chloro-2-fluoro-6-(trifluoromethyl)benzaldehyde for 5-chloro-2-(difluoromethoxy)benzaldehyde followed by TFA deprotection. MS (ESI) *m/z*: 292 (M+Na)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (1 H, dd, *J* = 16.17, 2.02 Hz), 7.49 - 7.62 (2 H, m), 6.67 (1 H, dd, *J* = 16.30, 1.39 Hz) ppm.

Intermediate 17: 1-cyclopentyl-3-(3,4-dihydroisoquinolin-5-yl)urea:



- [00266] Intermediate 17A: 1-Cyclopentyl-3-(isoquinolin-5-yl)urea: To isoquinolin-5-amine (0.23 g, 1.595 mmol) in DCM (5 mL) was added DIEA (0.557 mL, 3.19 mmol) and isocyanatocyclopentane (0.180 mL, 1.595 mmol). After 24 h, the reaction was quenched with H₂O (15 mL) and extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried (MgSO₄). The impure yellow solid was collected and was carried onto the next step. MS (ESI) m/z: 256 (M+H)⁺.
- 5 [00267] Intermediate 17B: 1-Cyclopentyl-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)urea: 17A was hydrogenated at 55 psi in EtOH (25mL) in the presence of PtO₂ (30 mg). After 24 h, the reaction was filtered through Celite[®] and filtrate concentrated to give 0.389 g of Intermediate 17B as a white oily solid. MS (ESI) m/z: 260.1 (M+H)⁺.
- 10 [00268] Intermediate 17: Intermediate 17B was oxidized with MnO₂ (2.496 g, 28.7 mmol) in DCM (20 mL). After 24 h, the reaction was filtered through Celite[®] and concentrated to 0.34 g (83%) of brown solid. MS (ESI) m/z: 258.1 (M+H)⁺.
- 15

Intermediate 18: *tert*-butyl 4-(3,4-dihydroisoquinolin-5-yl)piperazine-1-carboxylate

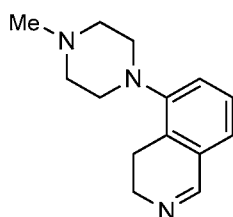


- 20 [00269] Intermediate 18A: *tert*-butyl 4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)piperazine-1-carboxylate: To 5-(piperazin-1-yl)isoquinoline, HCl (0.58 g, 2.322 mmol) and NaOH (5.11 mL, 5.11 mmol) in dioxane (6 mL), cooled in ice bath, was added Boc₂O (0.539 mL, 2.322 mmol) in dioxane (6 mL). The organics were stripped and the reaction was partitioned with H₂O (30mL) and EtOAc (100 mL). The organic layer was washed with

brine (15 mL) and dried (MgSO_4). Collected Boc-protected compound as a yellow oil (0.86 g) which was then hydrogenated at 55 psi with PtO_2 in EtOH. The crude product was then filtered through Celite[®] and collected 0.73 g (99%) of the desired product as a off-white solid. MS (ESI) m/z : 318.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- 5 [00270] Intermediate 18: Intermediate 18A was reduced and then oxidized in a similar manner as described for Intermediate 17. MS (ESI) m/z : 316.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

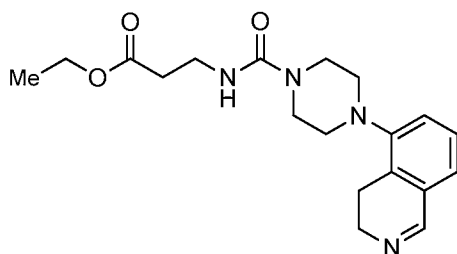
Intermediate 19: 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydroisoquinoline:



- 10 [00271] Intermediate 19A: 5-(4-Methylpiperazin-1-yl)isoquinoline: To 5-(piperazin-1-yl) isoquinoline, HCl (0.28 g, 1.121 mmol) in MeOH (10 mL) was added sodium methoxide (1.026 mL, 4.48 mmol) and paraformaldehyde (0.040 g, 1.332 mmol). After 30 min, sodium borohydride (0.424 g, 11.21 mmol) was added to the above mixture. The reaction was quenched with 1N NaOH (15 mL) and extracted with EtOAc (3 x 30 mL).
- 15 The combined organic layers were washed with brine (15 mL) and dried (MgSO_4) to afford 0.267 g of Intermediate 19A as yellow oil. MS (ESI) m/z : 228.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[00272] Intermediate 19: Intermediate 19A was reduced and then oxidized in a similar manner as described for Intermediate 17. MS (ESI) m/z : 230.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

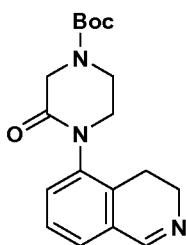
- 20 Intermediate 20: Ethyl 3-(4-(3,4-dihydroisoquinolin-5-yl)piperazine-1-carboxamido) propanoate:



[00273] 20A: Ethyl 3-(4-(isoquinolin-5-yl)piperazine-1-carboxamido)propanoate: To 5-(piperazin-1-yl)isoquinoline, HCl (0.216 g, 0.865 mmol) in DCM (5 mL) was added DIEA (0.302 mL, 1.730 mmol) and ethyl 3-isocyanatopropanoate (0.124 g, 0.865 mmol). The reaction was quenched with H₂O (10 mL) and extracted with DCM (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried (MgSO₄) which afforded Intermediate 20A as a white solid (0.39 g). MS (ESI) m/z: 357.0 (M+H)⁺.

[00274] Intermediate 20: Intermediate 20A was reduced and then oxidized in a similar manner as described for Intermediate 18. MS (ESI) m/z: 359.0 (M+H)⁺.

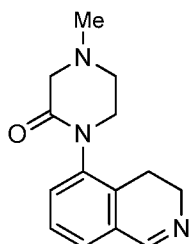
10 Intermediate 21: *tert*-butyl 4-(3,4-dihydroisoquinolin-5-yl)-3-oxopiperazine-1-carboxylate:



[00275] Intermediate 21A: *tert*-Butyl 4-(isoquinolin-5-yl)-3-oxopiperazine-1-carboxylate: To 5-bromoisoquinoline (0.3 g, 1.442 mmol) and *tert*-butyl 3-oxopiperazine-1-carboxylate (0.289 g, 1.442 mmol) was added DMSO (4 mL), 1,10-phenanthroline (0.026 g, 0.144 mmol) and K₂CO₃ (0.498 g, 3.60 mmol). The mixture was degassed for 10 min and then was added CuI (0.055 g, 0.288 mmol). The reaction was heated in a sealed tube in oil bath at 130 °C. After 24 h, the reaction was incomplete. After cooling and degassing with argon, more CuI was added and heating was repeated. After 24 h, the reaction was quenched with dilute NH₄OH (15 mL) and extracted with EtOAc (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL) and dried (MgSO₄). The crude product was purified by normal phase chromatography followed by HPLC. After partitioning with saturated NaHCO₃ (15 mL) and EtOAc (50 mL), organic layer was washed with brine and dried (MgSO₄) to afford 0.157 g (54%) of Intermediate 21A as a white solid. MS (ESI) m/z: 328 (M+H)⁺.

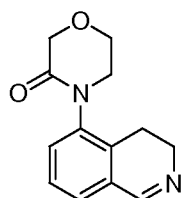
[00276] Intermediate 21 was prepared from Intermediate 21A as described for Intermediate 18. MS (ESI) m/z: 330.1 (M+H)⁺.

Intermediate 22: 1-(3,4-dihydroisoquinolin-5-yl)-4-methylpiperazin-2-one:



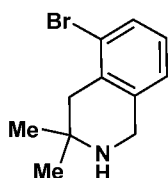
[00277] Intermediate 22 was prepared in a similar manner as Intermediate 21 substituting 4-methylpiperazin-2-one for *tert*-butyl 3-oxopiperazine-1-carboxylate. MS (ESI) m/z : 244.1 (M+H)⁺.

Intermediate 23: 4-(3,4-dihydroisoquinolin-5-yl)morpholin-3-one:



[00278] Intermediate 23 was prepared in the same manner as Intermediate 22 substituting morpholin-3-one for *tert*-butyl 3-oxopiperazine-1-carboxylate. MS (ESI) m/z : 231.1 (M+H)⁺.

Intermediate 24: 5-Bromo-3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline:



[00279] Intermediate 24A: 3-(2-Bromophenyl)-2,2-dimethylpropanenitrile: To a solution of isobutyronitrile (3.58 g, 52 mmol) in dry THF (30 mL) was added LiHMDS (1.0 M in THF) (80 mL, 80 mmol) at 0 °C, stirred for 20 min, and to this solution was added 1-bromo-2-(bromomethyl)benzene (10 g, 40 mmol) in dry THF (70 mL). After 3 h at rt, the reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl solution, extracted with EtOAc (2 x), the combined organics were washed with H₂O, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give 9.5 g (99%) of Intermediate 24A as red wine liquid. ¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.60 (2 H, m), 7.30-7.34 (1 H, m), 7.12-7.17 (1 H, m), 3.08 (2 H, s), 1.4 (6 H, s) ppm.

[00280] Intermediate 24B: 3-(2-Bromophenyl)-2,2-dimethylpropanoic acid: To a solution of 24A (19 g, 79.83 mmol) in ethylene glycol (100 mL) was added potassium hydroxide pellets (20 g, 359.24 mmol) and the reaction was heated at 150 °C for 48 h. The reaction mixture was cooled, diluted with H_2O and the aqueous layer was washed with EtOAc (2 x). The aqueous layer was acidified with 1.5 N HCl, extracted with EtOAc (2 x) and the combined organics were washed with H_2O , brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude product was then purified by silica gel column chromatography to give 18.0 g, (87.8%) of Intermediate 24B as a white solid. MS (ESI) m/z : 257 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[00281] Intermediate 24C: 1-Bromo-2-(2-isocyanato-2-methylpropyl)benzene: To a solution of Intermediate 24B (9.0 g, 35.0 mmol) in toluene (80 mL) at 0 °C, was added TEA (4.7 mL, 33.2 mmol) and, slowly, diphenylphosphoryl azide (9.17 g, 33.2 mmol). After 45 min at 0 °C, the reaction was heated to reflux for 4 h. The reaction mixture was cooled to rt, quenched with H_2O , and extracted with EtOAc (2 x). The combined organics were washed with saturated NaHCO_3 solution, H_2O , brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to give 8.0 g of Intermediate 24C as colorless liquid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.59 (2 H, m), 7.30 (1 H, m), 7.14 (1 H, m), 3.03 (2 H, s), 1.41 (6 H, s) ppm.

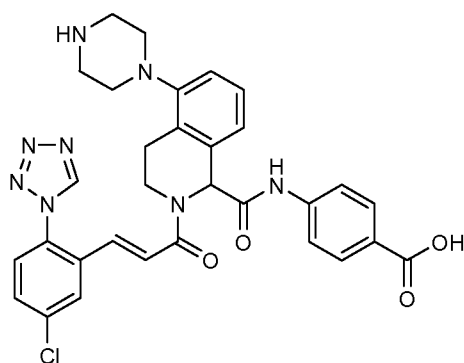
[00282] Intermediate 24D: Methyl 1-(2-bromophenyl)-2-methylpropan-2-ylcarbamate: To a stirred solution of Intermediate 24C (8.0 g, 31.5 mmol) in dry THF (80 mL) at 0 °C, was added MeOH (5.0 mL, 157.5 mmol) and, slowly, NaH (60% in oil) (3.8 g, 94.5 mmol). After 3 h at rt, the reaction was quenched with ice cold water and extracted with EtOAc twice. The combined organics were washed with H_2O , brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to give Intermediate 24D (8.5 g, 94.5%) as white solid. MS (ESI) m/z : 286.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[00283] Intermediate 24E: Methyl 5-bromo-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate: To a solution of 24D (5.0 g, 17.5 mmol) in AcOH/ H_2SO_4 (3:1; 15 + 5 mL) at 0 °C was, slowly, added paraformaldehyde (0.524 g, 17.5 mmol). After 48 h at rt, the reaction mixture was quenched with H_2O , extracted with EtOAc (2 x). The combined organics were washed with saturated NaHCO_3 solution, H_2O , brine, dried over Na_2SO_4 ,

filtered and concentrated to give 4.6 g of Intermediate 24E as a brown liquid. MS (ESI) m/z : 300.0 (M+H)⁺.

[00284] Intermediate 24: 5-Bromo-3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline: To a solution of Intermediate 24E (4.6 g) in ethylene glycol (50 mL) was added 50% aqueous KOH solution (23 mL) and the reaction was heated at 150 °C for 3 days. The reaction mixture was cooled, diluted with H₂O, extracted with EtOAc twice. The combined organics were extracted with 1.5 N HCl solution, the aqueous layer was basified with 10% NaOH solution, extracted with EtOAc twice and the combined organics were washed with H₂O, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give Intermediate 24 (1.5 g, 39.4%) as a brown liquid. MS (ESI) m/z : 242.2 (M+H)⁺.

Example 1: (E)-4-(2-(3-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid, TFA



[00285] A mixture of Intermediate 18 (0.1 g, 0.317 mmol), Intermediate 6 (0.064 g, 0.317 mmol) and Intermediate 2 (0.079 g, 0.317 mmol) were heated in EtOH (3mL) to reflux for 24 h. The reaction mixture was then cooled to rt and concentrated, followed by treatment with TFA/DCM to give the desired product as a yellow solid (0.018 g, 7.5 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.64 (1 H, br. s.), 10.68 (1 H, s), 9.79 (1 H, s), 8.60 (2 H, br. s.), 8.32 (1 H, d, *J* = 2.02 Hz), 7.75 - 7.89 (2 H, m), 7.63 - 7.71 (2 H, m), 7.60 (1 H, d, *J* = 8.84 Hz), 7.43 (1 H, d, *J* = 15.41 Hz), 7.32 (1 H, d, *J* = 7.58 Hz), 7.20 (1 H, t, *J* = 7.83 Hz), 6.97 (1 H, d, *J* = 8.08 Hz), 6.91 (1 H, d, *J* = 15.41 Hz), 5.72 (1 H, s), 4.23 (1 H, d, *J* = 5.56 Hz), 3.60 - 3.70 (1 H, m), 3.21 (4 H, br. s.), 2.85 - 3.11 (6 H, m) ppm. MS (ESI) m/z : 613.1 (M+H)⁺. Analytical HPLC: RT = 5.54 min.

20

25

[00286] The following examples in Table 2 were made by the Ugi reaction as described in Example 1, using Intermediate 1, Intermediate 2 or Intermediate 3A; the corresponding imine intermediates, made in a similar manner as Intermediate 18, from commercially available piperazines and 5-bromoisoquinoline; and the appropriate

5 isocyano benzoate intermediates.

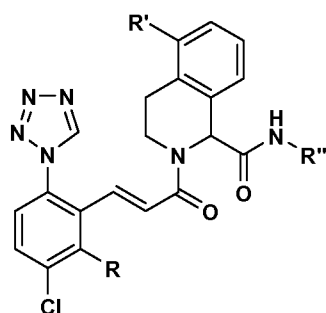
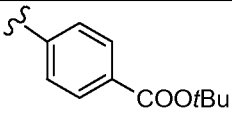
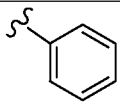
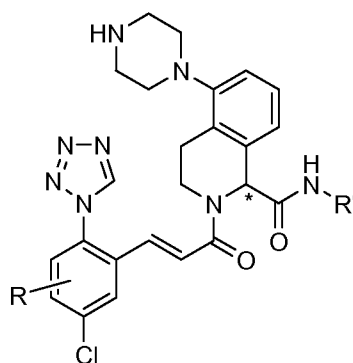


Table 2

Example #	R	R'	R''	M+H	RT
2	H	Piperazine		587.0	5.54
3	F	Piperazine		631.0	5.62
4	F	Piperazine		660.1	5.40
5	F	Piperazine		605.1	6.06
6	F	Piperazine		612.1	5.88

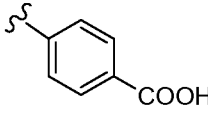
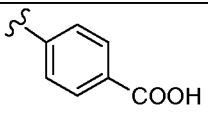
7	F	Piperazine		687.2	7.08
8	F	Piperazine		587.3	5.93
9	F	Piperazine	6-indazole-1-CBz	761.2	6.63
10	F	Boc-piperazine	6-indazole-1- <i>t</i> Boc	827.1	12.14
11	F	Piperazine	6-indazole	627.2	5.51

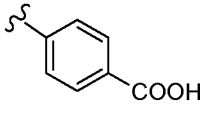
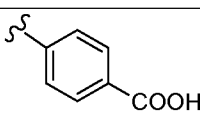
[00287] The following examples in Table 3 were obtained from HPLC chiral separation of corresponding examples, or their intermediates followed by deprotection, in Table 2.



5

Table 3

Example #	Stereochem	R	R'	M+H	RT
12	R enantiomer ^a	2-F		631.1	5.16
13	S enantiomer ^a	2-F		631.1	5.16

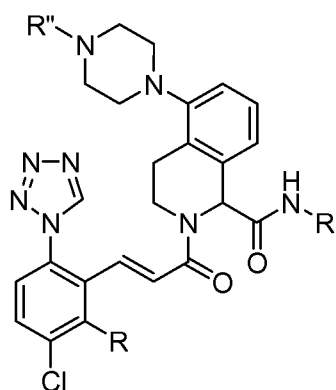
14	S enantiomer ^b	4-F	6-indazole	627.1	5.75
15	R enantiomer ^b	4-F	6-indazole	627.1	5.70
16	R enantiomer ^c	4-F		631.0	5.30
17	S enantiomer ^c	4-F		630.9	5.27

a: Chiral HPLC Methods: a: Chiralcel OJ-H, 250 X 21 mm ID, 5 μ m using 25/25/50 MeOH-IPA-Heptane-0.1% DEA, then 50/50 EtOH-IPA-0.1% DEA at 18 mL/min.

b: Chiracel OD 5 cm x 50 cm column and 20% Heptane/ 80% (1:1 EtOH/MeOH) at 50 mL/min.

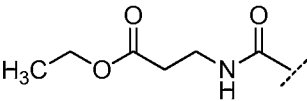
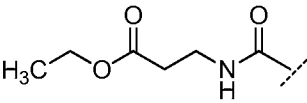
5 c: Chiralpak AS-H, 2 X 15 cm using 30% IPA-0.1% DEA/CO₂ (100 bar) at 60 mL/min.

[00288] The following examples in Table 4 were made by the Ugi reaction, as shown in Example 1, using the corresponding imine intermediate such as Intermediates 18, 19 or 20 or an imine made in a similar manner as Intermediate 20 by substituting methyl
 10 chloroformate for ethyl 3-isocyanatopropanoate. The acids, Intermediates 1, 2 or 3A and the isonitriles, Intermediates 6, 7, 8, 9, 10, 11 or commercially available 1-fluoro-4-isocyanobenzene were used as required. Final deprotection of the *t*-butyl esters or carbamates with TFA/DCM yielded the final desired products as described previously.



15

Table 4

Example #	R	R'	R''	M+H	RT
18	F	-4-PhCOOH	CH ₃	645.1	5.24
19	H	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃	656.1	5.8
20	F	-4-PhCN	CH ₃	626.2	5.10*
21	H	-4-PhCOOH		756.1	7.87
22	H	-4-PhCOOH	CH ₃ OOC-	671.1	8.49
23	H	-4-PhNHCOO CH ₃		785.1	8.20
24	F	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃ OOC-	660.1	5.43
25	F	-4-PhF	CH ₃ OOC-	663.4	9.50
26	F	-4-PhCN	CH ₃ OOC-	670.1	9.93
27	F	6-indazole	CH ₃	641.2	6.21

*method B

[00289] The examples in Table 5 were made in a similar manner as Example 18 (Table 4) and separated by chiral HPLC.

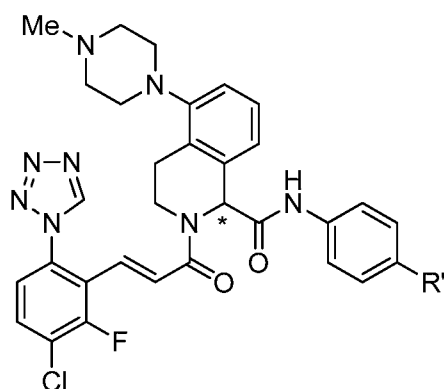


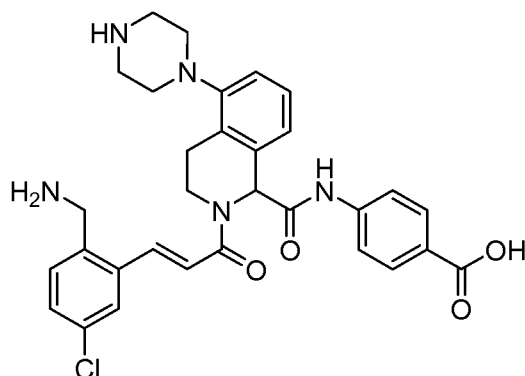
Table 5

Example #	R'	Stereochemistry	M+H	RT
28	COOEt	R-enantiomer ^a	673.3	6.47
29	COOEt	S-enantiomer ^a	673.3	6.46
30	COOH	R-enantiomer ^a	645.3	5.20
31	COOH	S-enantiomer ^a	645.3	5.20

a: Chiralpak IA SFC (250x21mm) using 40% EtOH-0.1% DEA/ 60% CO₂ at 60 mL/min, 150 bar, 35 °C.

Example 32:

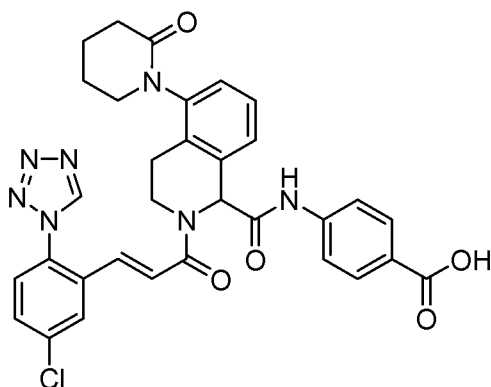
- 5 (E)-4-(2-(3-(2-(Aminomethyl)-5-chlorophenyl)acryloyl)-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid, tri TFA salt:



[00290] Example 32 was prepared in a similar manner as Example 1, using Intermediate (E)-3-(2-((*tert*-butoxycarbonylamino)methyl)-5-chlorophenyl)acrylic acid in the Ugi reaction. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.98 (3 H, d, *J* = 8.84 Hz), 7.87 (1 H, d, *J* = 15.41 Hz), 7.69 (2 H, d, *J* = 8.84 Hz), 7.48 - 7.58 (2 H, m), 7.29 - 7.45 (3 H, m), 7.16 (1 H, d, *J* = 7.83 Hz), 5.86 (1 H, s), 4.38 - 4.47 (1 H, m), 4.30 (2 H, s), 3.66 - 3.77 (1 H, m), 3.38 - 3.52 (4 H, m), 3.23 - 3.29 (4 H, m), 3.15 (2 H, d, *J* = 177 Hz) ppm. MS (ESI) *m/z*: 574.1 (M+H)⁺. Analytical HPLC: RT = 3.55 min.

Example 33:

(E)-4-(2-(3-(5-Chloro-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(2-oxopiperidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid:



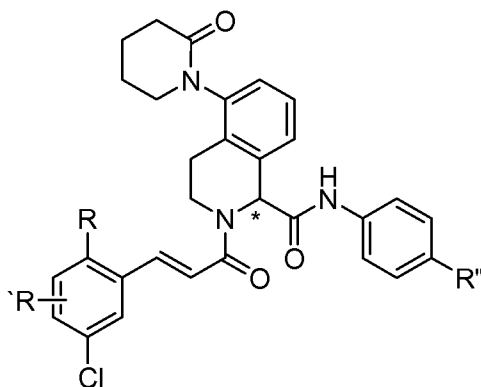
[00291] 33A: 1-(Isoquinolin-5-yl)piperidin-2-one: To isoquinolin-5-amine (0.24 g, 1.665 mmol) in THF (5 mL) was added 5-bromopentanoyl chloride (0.223 mL, 1.665 mmol) followed by addition of THF (3 mL). The reaction was cooled with ice bath and to the above solution was added 1M KOtBu in THF (3.66 mL, 3.66 mmol). After 24 h, the reaction was quenched with H₂O (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried (MgSO₄) to afford 0.4 g of 33A as a dark solid. MS (ESI) m/z: 227 (M+H)⁺.

[00292] 33B: 1-(1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin-5-yl)piperidin-2-one: 33A was hydrogenated at 55 psi in EtOH (20 mL) in the presence of PtO₂ (30 mg). After 24 h, the reaction was filtered through Celite[®] and concentrated to afford 0.4 g of dark oil as desired product. MS (ESI) m/z: 231.3 (M+H)⁺.

[00293] 33C: 1-(3,4-Dihydroisoquinolin-5-yl)piperidin-2-one: 33B (0.38 g, 1.650 mmol) was oxidized with MnO₂ to afford 0.36 g of 33C as a dark oil. MS (ESI) m/z: 229.0 (M+H)⁺.

[00294] Example 33 was made by the Ugi reaction combining 33C and Intermediates 2 and 6 as previously described for Example 1 followed by TFA deprotection. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.54 (1 H, s), 8.17 (1 H, t, *J* = 2.78 Hz), 7.90 - 8.03 (2 H, m), 7.61 - 7.73 (3 H, m), 7.56 - 7.60 (1 H, m), 7.52 (1 H, d, *J* = 7.83 Hz), 7.29 - 7.44 (2 H, m), 7.14 - 7.27 (2 H, m), 5.87 - 5.94 (1 H, m), 4.19 - 4.32 (1 H, m), 3.82 - 3.98 (1 H, m), 3.63 - 3.73 (1 H, m), 3.45 - 3.54 (1 H, m), 2.98 - 3.11 (1 H, m), 2.76 - 2.89 (1 H, m), 2.50 - 2.62 (2 H, m), 2.02 (4 H, br. s) ppm. MS (ESI) m/z: 626.0 (M+H)⁺. Analytical HPLC: RT = 7.46 min.

[00295] The following examples in Table 6 were made by Ugi reaction as described in Example 1 using intermediate 33C and intermediates 1, 2, 3, 5 and 12 as appropriate. Deprotection with TFA/DCM was carried out where necessary. Single enantiomers were isolated by chiral HPLC.



5

TABLE 6

Example #	Stereochemistry	R	R'	R''	M+H	RT
34	Racemic	tetrazole	2-F	COOH	644.1	7.50
35	S-enantiomer ^a	tetrazole	2-F	COOH	644.1	7.62
36	R-enantiomer ^a	tetrazole	2-F	COOH	644.1	7.69
37	S-enantiomer ^a	tetrazole	2-F	COOtBu	700.1	10.65
38	Racemic	-COMe	2-F	COOH	618.0	8.10
39	R-enantiomer ^a	-COMe	2-F	COOH	618.0	5.68
40	S-enantiomer ^a	-COMe	2-F	COOH	618.0	5.68
41	R-enantiomer ^b	tetrazole	4-F	COOH	643.9	7.75
42	S-enantiomer ^b	tetrazole	4-F	COOH	643.9	7.76
43	Racemic	tetrazole	2-F	COOEt	672.3	9.35
44	R-enantiomer ^c	tetrazole	2-F	COOEt	672.3	9.02
45	S-enantiomer ^c	tetrazole	2-F	COOEt	672.3	9.06

- a: Chiral HPLC using Chiralcel OD 5x50 cm using 20% heptane and 80% (1:1MeOH/EtOH) at 50 mL/min.
- b: Chiralpak IA SFC, 150 X 30 mm using 55% EtOH-0.1% DEA/45% CO₂ at 70 mL/min, 100 Bar, 35 °C.
- 5 c: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm 30 mm using 45% (4:1 IPA-EtOH-0.1%DEA+3% H₂O)/55% CO₂ at 60 mL/min, 100 Bar, 35 °C.

[00296] The following examples in Table 7 were made by Ugi reaction as described in Example 1 using imine intermediates 19, 21, 22 or 23 and intermediates 6, 7, 8, 9, 10 or 11 as appropriate. Deprotection with TFA/DCM was carried out where necessary.

10 Single enantiomers were isolated by chiral HPLC at a protected late stage intermediate and then, deprotected where indicated.

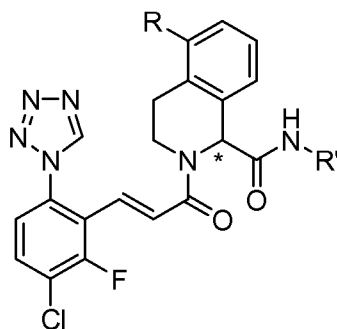
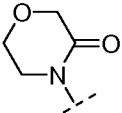
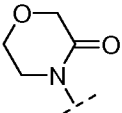
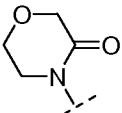
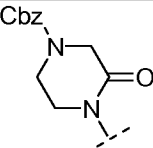
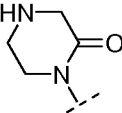
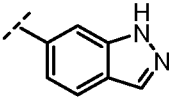
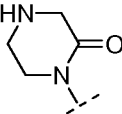
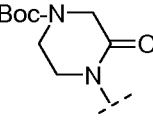
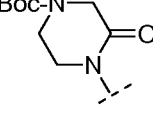
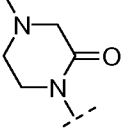
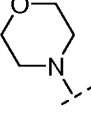
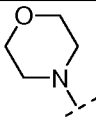
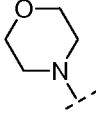
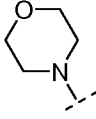
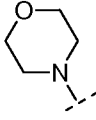
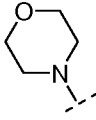
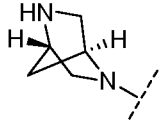


Table 7

Example #	Stereochemistry	R	R'	M+H	RT
46	Racemic		-4-PhCOOH	646.0	7.04
47	Racemic			642.6	7.15
48	R-enantiomer ^a		-4-PhCOOH	646.0	7.15

49	S-enantiomer ^a		-4-PhCOOH	646.0	7.15
50	S-enantiomer ^a		-4-PhCOOtBu	701.9	9.90
51	Racemic		-4-PhCOOEt	674.0	8.61
52	Racemic		-4-PhCOOH	779.1	8.76
53	Racemic			655.2	5.28
54	Racemic		-4-PhCOOH	645.0	5.20
55	Racemic		-4-PhCOOtBu	801.5	11.25
56	Racemic		-4-PhCOOEt	773.5	10.3
57	Racemic		-4-PhCOOtBu	715.3	6.82
58	Racemic		-4-PhNHCOOCH ₃	661.0	9.33

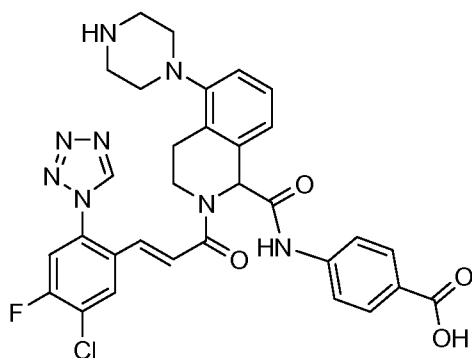
59	Racemic		-4-PhCOOtBu	688.3	10.8
60	Racemic		4-PhCOOH	632.2	8.40
61	R-enantiomer ^b		4-PhCOOH	632.3	8.44
62	S-enantiomer ^b		4-PhCOOH	632.3	8.44
63	Racemic		-4-PhCOOEt	660.3	10.6
64	Diastereomer		4-PhCOOH	643.2	5.49

a: Chiracel OD 5 x 50 cm using 20% Heptane/80% 1:1 EtOH/MeOH at 50 mL/min.

b: Chiralpak 250x21mm, using AD-H using 45% (1:1EtOH-IPA-0.1%DEA)/55% CO₂ at 60 mL/min, 100 bar, 35 °C.

5 Example 65:

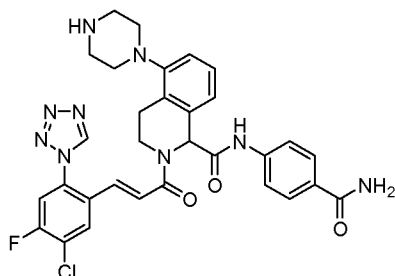
(E)-4-(2-(3-(5-chloro-4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid, bis TFA Salt



[00297] Example 65 was prepared in a similar manner as Example 1 substituting Intermediate 5 for Intermediate 2. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 10.22 - 10.48 (1 H, m), 9.37 - 9.51 (1 H, m), 8.11 - 8.28 (1 H, m), 7.75 - 7.96 (2 H, m), 7.45 - 7.66 (2 H, m), 7.15 - 7.34 (2 H, m), 6.97 - 7.18 (3 H, m), 5.63 - 5.75 (1 H, m), 4.09 - 4.32 (2 H, m), 3.48 - 3.61 (2 H, m), 3.24 - 3.43 (4 H, m), 2.97 - 3.19 (4 H, m) ppm. MS (ESI) m/z: 631 (M+H)⁺. Analytical HPLC: RT = 5.55 min.

Example 66:

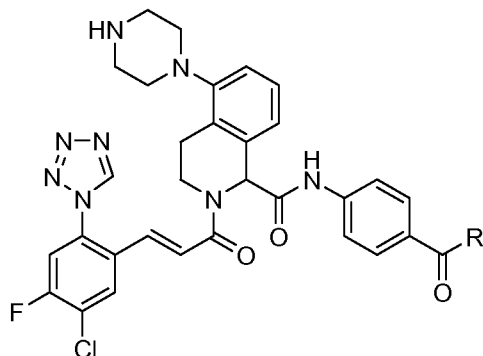
(E)-N-(4-carbamoylphenyl)-2-(3-(5-chloro-4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamide, bis-TFA Salt:



[00298] 66A: (E)-tert-butyl 4-(1-(4-carbamoylphenylcarbamoyl)-2-(3-(5-chloro-4-fluoro-2-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)piperazine-1-carboxylate: To Boc-protected Compound 65 (piperazine as Boc protected) (0.2 g, 0.274 mmol) in DMF (2 mL) was added ammonium chloride (0.022 g, 0.410 mmol), PyBOP (0.142 g, 0.274 mmol) and DIEA (0.072 mL, 0.410 mmol). After 24 h, the reaction was partitioned with H₂O (15 mL) and EtOAc (40 mL). The organic layer was washed with H₂O (2 x 10 mL), 10% LiCl (10 mL), brine (10 mL) and dried (MgSO₄). MS (ESI) m/z: 730.0 (M+H)⁺.

[00299] Example 66: 66A was deprotected with 30% TFA/DCM (10 mL). After 2 h, the reaction was concentrated and purified by reverse phase HPLC and freeze-dried to afford 4.6 mg (1.8%) of example 66 as a tan solid. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.46 (1 H, s), 8.14 - 8.26 (1 H, m), 7.72 (2 H, d, *J* = 8.84 Hz), 7.49 - 7.63 (4 H, m), 7.17 - 7.30 (2 H, m), 7.00 - 7.14 (2 H, m), 5.69 (1 H, s), 4.14 - 4.28 (1 H, m), 3.50 - 3.67 (1 H, m), 3.27 - 3.42 (4 H, m), 2.99 - 3.17 (6 H, m) ppm. MS (ESI) m/z: 630.0 (M+H)⁺. Analytical HPLC: RT = 5.26 min.

[00300] The examples in Table 8 were prepared in a similar manner as Example 66 using the appropriate amines in place of ammonium chloride.



5

Table 8

Example #	R	M+H	RT
67	Cyclopropanamine	670.07	1.87*
68	2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)ethanamine	724.13	1.66*
69	Aniline	706.11	2.25*
70	N-(4-aminophenyl)acetamide	763.26	1.88*
71	Ethyl	658.11	1.85*
72	N-(2-aminoethyl)acetamide	715.23	1.67*
73	3-aminopropanamide	701.14	1.64*
74	methyl 2-aminoacetate	702.12	1.83*
75	3-methoxyaniline	736.20	2.30*
76	Dimethylamine	658.1	5.52
77	Methylamine	643.9	5.38

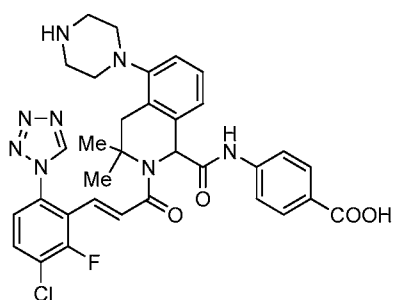
* Column used: Supelco Ascentis Express 4.6 x 50mm 2.7uM C18. Mobile Phase:

A = 5:95 Acetonitrile:H₂O; B = 95:5 Acetonitrile:H₂O; Modifier = 0.05% TFA

Wavelength: 220 nm. The remaining samples used method A.

10 Example 78:

(E)-4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-3,3-dimethyl-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid, bis-TFA
Salt:



[00301] 78A: Benzyl 5-bromo-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate: To intermediate 24 (900 mg, 3.75 mmol) in dry THF (9 mL), at 0 °C, was added 10% aqueous NaOH (5.4 mL) followed by drop-wise addition of benzyl

5 chloroformate (0.6 mL, 4.12 mmol). After 48 h, the reaction was quenched with ice cold H₂O, extracted with EtOAc (2 x), the combined organics were washed with H₂O, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. Purification by silica gel column chromatography afforded 78A (0.6 g, 42.8%) as a white liquid. MS (ESI) m/z: 347.0 (M+H)⁺.

[00302] 78B: Benzyl 5-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)-3,3-dimethyl-3,4-

10 dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate: To 78A (600 mg, 1.60 mmol) in toluene (5 mL) was added NaOtBu (215 mg, 2.24 mmol), *tert*-butyl piperazine-1-carboxylate (358 mg, 1.92 mmol), Pd₂(dba)₃ (3.6 mg, 0.004 mmol) and BINAP (7.4 mg, 0.012 mmol). The reaction mixture was heated at 100 °C in a sealed tube. After 18 h, the reaction was cooled to rt, quenched with H₂O, extracted with EtOAc twice, the combined organics

15 were washed with H₂O, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated. Purification by silica gel column chromatography afforded 78B (500 mg, 67%) as a green liquid. MS (ESI) m/z: 480.4 (M+H)⁺.

[00303] 78C: *tert*-Butyl-4-(3,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-

20 yl)piperazine-1-carboxylate: To 78B (340 mg) in EtOH (4 mL) was added 10% Pd/C (68 mg, 20 vol) and the reaction was hydrogenated under 14 psi of H₂. After 3 h, the reaction was filtered through Celite[®] and washed twice with MeOH. The combined organics were evaporated to afford 78C (170 mg, 69.6%) as a white solid. MS (ESI) m/z: 346.2 (M+H)⁺.

[00304] 78D: *tert*-Butyl-4-(3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-5-yl)piperazine-1-

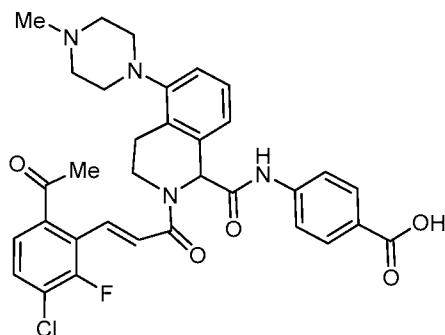
25 carboxylate: To a solution of 78C (170 mg, 0.49 mmol) in EtOH (2 mL) was added iodine (281 mg, 2.21 mmol) and NaOAc (60 mg, 0.73 mmol) and the reaction mixture was heated to 80 °C. After 3 h, the solvent was evaporated and the residue was quenched

with 10% sodium thiosulphate solution and extracted twice with EtOAc and the combined organics were washed with H₂O. The organic layer was extracted with 2 mL of 0.5 N HCl solution and the combined aqueous layers were basified with ammonia solution and extracted with EtOAc twice. The combined organics were washed with H₂O, brine and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to give 78D (90 mg, 53.2%). MS (ESI) m/z: 344.2 (M+H)⁺.

[00305] Example 78 was prepared in an Ugi reaction in a similar manner as Example 1 using 78D, Intermediate 3, and Intermediate 6 followed by TFA deprotection and HPLC purification. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (1 H, s), 10.48 (1 H, s), 9.86 (1 H, s), 8.63 (2 H, bs), 7.88-7.97 (3 H, m), 7.66 (3 H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.53 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.29 (1 H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.07-7.11 (3.0 H, m), 5.74 (1 H, bs), 3.20- 3.23 (2 H, m), 3.06-3.10 (2 H, m), 2.94 (3 H, bs), 1.81 (3 H, s), 1.11 (3 H, s) ppm. LCMS m/z: 659.4 (M+H)⁺. Analytical HPLC: RT = 7.62 min.

15 Example 79:

(E)-4-(2-(3-(6-acetyl-3-chloro-2-fluorophenyl)acryloyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid, bis-TFA Salt

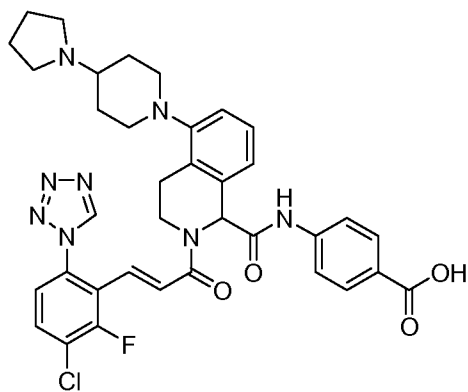


[00306] Example 79 was prepared in a similar manner as Example 1 using

20 Intermediate 19, Intermediate 6 and Intermediate 12 followed by TFA deprotection. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (1 H, s), 9.51 - 9.65 (1 H, m), 7.88 (2 H, d, *J* = 8.80 Hz), 7.73 - 7.79 (1 H, m), 7.70 (2 H, d, *J* = 8.80 Hz), 7.56 (1 H, d, *J* = 15.68 Hz), 7.44 (1 H, d, *J* = 7.70 Hz), 7.28 (1 H, t, *J* = 7.84 Hz), 7.03 - 7.12 (2 H, m), 5.85 (1 H, s), 4.21 (1 H, ddd, *J* = 12.04, 5.16, 4.81 Hz), 3.59 - 3.67 (1 H, m), 3.47 - 3.56 (2 H, m), 3.18 - 3.31 (5 H, m), 3.09 - 3.17 (1 H, m), 2.99 - 3.05 (2 H, m), 2.85 - 2.93 (4 H, m), 2.59 (3 H, s) ppm. MS (ESI) m/z: 619 (M+H)⁺. Analytical HPLC: RT = 5.0 min.

Example 80:

(E)-4-(2-(3-(3-Chloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid, bis TFA Salt



5

[00307] 80A: 5-(4-(Pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)isoquinoline: To 5-bromoisoquinoline (1 g, 4.81 mmol), 4-(pyrrolidin-1-yl)piperidine (1.112 g, 7.21 mmol), and sodium *tert*-butoxide (0.647 g, 6.73 mmol), was added toluene (10 mL) and the mixture was degassed with argon. BINAP (0.090 g, 0.144 mmol) and Pd₂(dba)₃ (0.044 g, 0.048 mmol) were added and the reaction was heated to 130 °C in a microwave for 20 min. Purification by normal phase chromatography afforded 0.84g (62.7%) of 80A as a tan solid. MS (ESI) *m/z*: 282.1 (M+H)⁺.

10

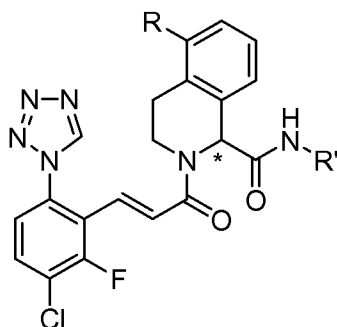
[00308] 80B: 5-(4-(Pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl)-3,4-dihydroisoquinoline: 80A was hydrogenated in the presence of PtO₂ and then oxidized with MnO₂ to afford 0.85g (62.8%) of 80B as a yellow oil. MS (ESI) *m/z*: 284.2 (M+H)⁺.

15

[00309] Example 80 was prepared by the Ugi reaction as in Example 1 using 80B and Intermediates 3A and 6 followed by TFA deprotection. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.56 (1 H, s), 7.95 (2 H, d, *J* = 8.59 Hz), 7.72 - 7.85 (1 H, m), 7.64 (2 H, dd, *J* = 8.72, 1.39 Hz), 7.49 (1 H, dd, *J* = 8.72, 1.39 Hz), 7.23 - 7.42 (2 H, m), 7.14 - 7.23 (1 H, m), 7.07 (1 H, d, *J* = 7.58 Hz), 6.91 - 7.05 (1 H, m), 5.76 (1 H, s), 4.12 (1 H, ddd, *J* = 11.75, 4.67, 4.55 Hz), 3.72 (2 H, br. s.), 3.41 - 3.57 (1 H, m), 3.07 - 3.32 (7 H, m), 2.90 (1 H, t, *J* = 11.24 Hz), 2.57 - 2.71 (1 H, m), 2.14 - 2.38 (4 H, m), 1.83 - 2.11 (4 H, m) ppm. MS (ESI) *m/z*: 699.4 (M+H)⁺. Analytical HPLC: RT = 5.51 min.

20

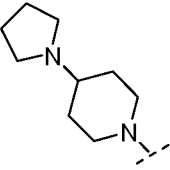
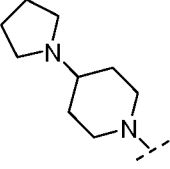
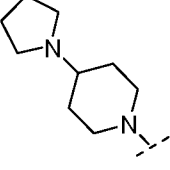
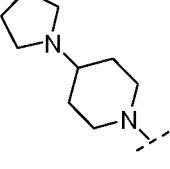
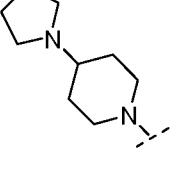
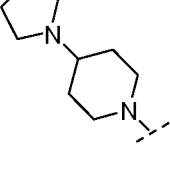
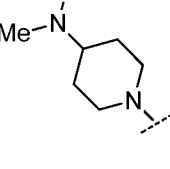
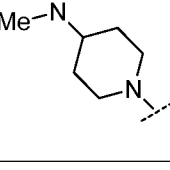
[00310] The following examples in Table 9 were prepared in a similar manner as Example 80 starting with the appropriate substituted piperidine and isonitriles (Intermediates 6, 7, 8, 9, 10 or 11 or commercial). Chiral separation was carried out using chiral HPLC on late stage intermediates followed by deprotection and purification where indicated.

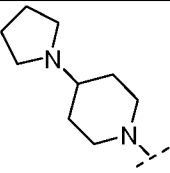
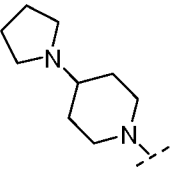
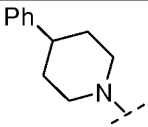
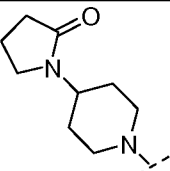
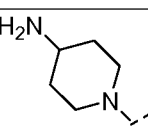
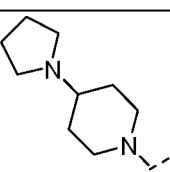
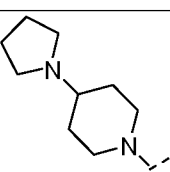
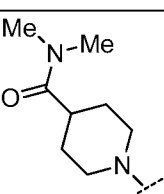


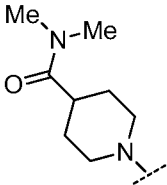
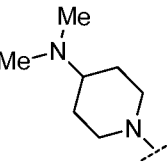
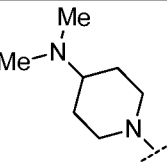
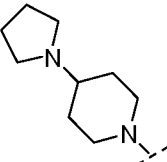
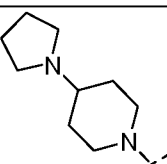
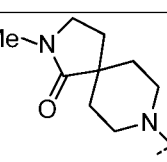
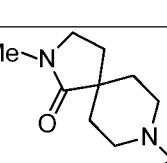
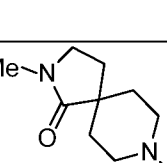
10

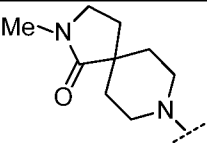
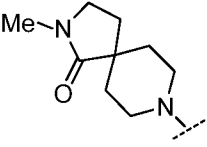
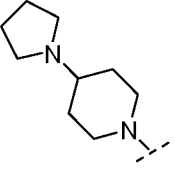
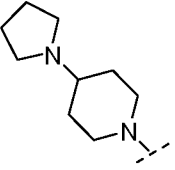
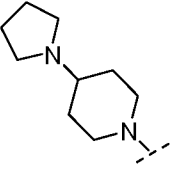
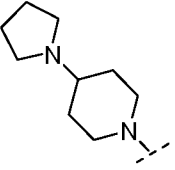
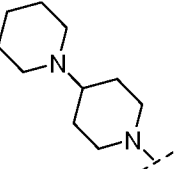
Table 9

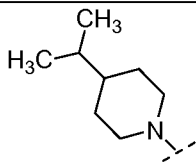
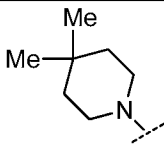
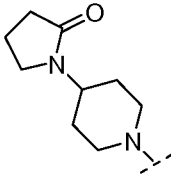
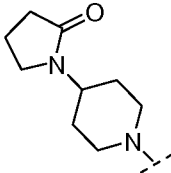
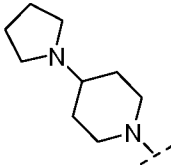
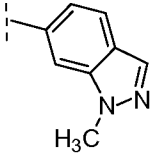
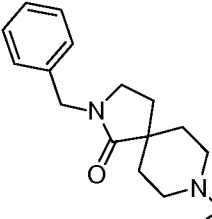
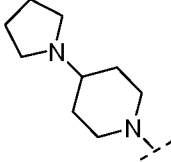
Example #	stereochemistry	R	R'	M+H	RT
81	Racemic		-4-PhCOOH	630.3	7.46
82	Racemic		-4-Ph-F	673.4	6.83
83	Racemic		-4-PhCOOEt	727.4	6.70
84	Racemic		-4-PhCOOtBu	755.4	8.73

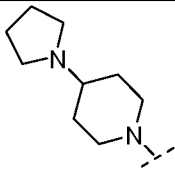
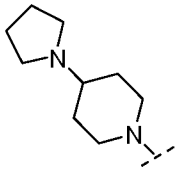
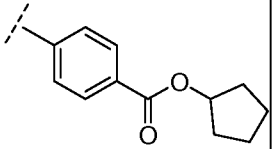
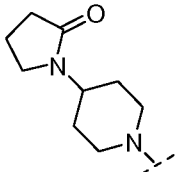
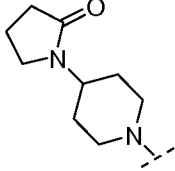
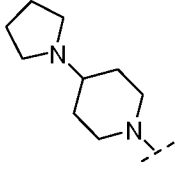
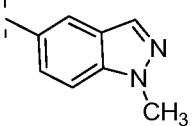
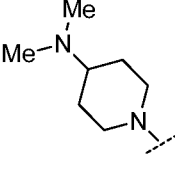
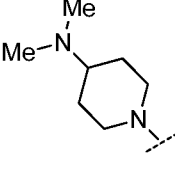
85	Racemic		4-PhCN	680.4	6.47
86	S-enantiomer ^a		-4-Ph-F	673.5	6.69
87	S-enantiomer ^a		-4-PhCOOH	699.4	5.90
88	R-enantiomer ^a		-4-PhCOOH	699.4	5.91
89	Racemic		-4-PhNHCOOCH ₃	728.5	6.10
90	R-enantiomer ^a		-4-Ph-F	673.5	6.85
91	Racemic		-4-PhCOOtBu	729.5	7.28
92	Racemic		-4-PhCOOH	673.5	5.65

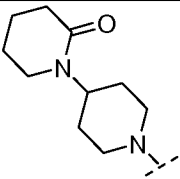
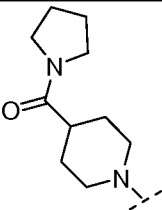
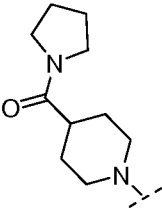
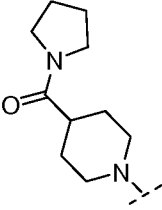
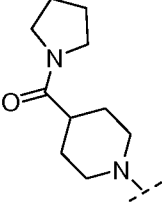
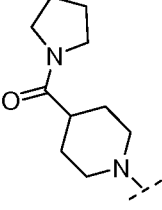
93	R-enantiomer ^b		-4-Ph-COOEt	727.6	6.88
94	S-enantiomer ^b		-4-Ph-COOEt	727.6	6.85
95	Racemic		-4-PhCOOH	706.3	9.61
96	Racemic		-4-PhCOOH	713.3	7.45
97	Racemic		-4-PhCOOH	645.4	5.19
98	R-enantiomer ^c		-4-PhNHCOOCH ₃	728.6	5.84
99	S-enantiomer ^c		-4-PhNHCOOCH ₃	728.6	5.89
100	Racemic		-4-PhCOOH	701.2	7.20

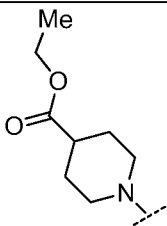
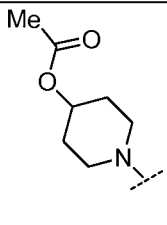
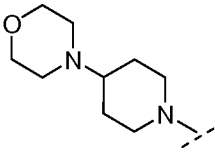
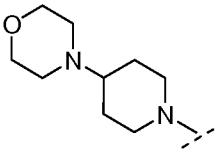
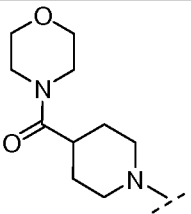
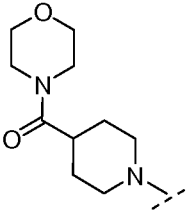
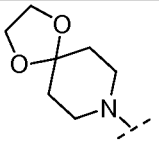
101	S-enantiomer ^h		-4-PhCOOH	701.2	7.26
102	R-enantiomer ^a		-4-PhCOOH	673.5	5.39
103	S-enantiomer ^a		-4-PhCOOH	673.5	5.37
104	Racemic		-4-Ph-Cl	689.5	6.94
105	Racemic		-4-PhCOOnBu	755.6	7.65
106	Racemic		-4-PhCOOH	713.5	7.02
107	R-enantiomer ^c		-4-PhCOOH	713.5	6.98
108	S-enantiomer ^c		-4-PhCOOH	713.5	6.97

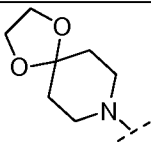
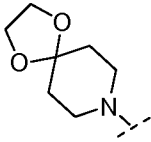
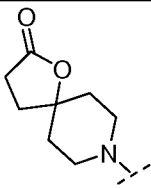
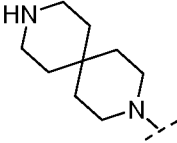
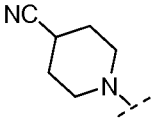
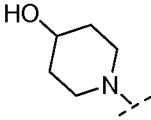
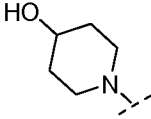
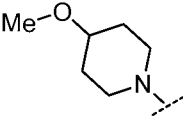
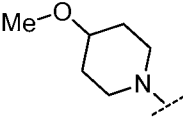
109	Racemic		-4-PhCOOEt	741.6	8.45
110	S-enantiomer		-4-PhCOOEt	741.3	9.20
111	R-enantiomer ^a		-4-Ph-Cl	689.5	7.36
112	S-enantiomer ^a		-4-Ph-Cl	689.5	6.95
113	R-enantiomer ^a		-4-PhCOOnBu	755.6	8.03
114	S-enantiomer ^a		-4-PhCOOnBu	755.7	8.05
115	Racemic		-4-PhCOOH	713.5	6.70

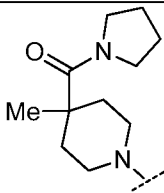
116	Racemic		-4-PhCOOH	672.5	9.62
117	Racemic		4-PhCOOH	658.5	9.21
118	R-enantiomer ^c		-4-PhCOOH	713.5	7.27
119	S-enantiomer ^c		-4-PhCOOH	713.5	7.82
120	Racemic			709.3	5.76
121	Racemic		-4-PhCOOH	789.6	8.55
122	Racemic		-4-PhCOOiPr	741.6	7.26

123	Racemic		-4-PhCOOiBu	755.6	7.69
124	Racemic			767.6	7.61
125	R-enantiomer ^d		-4-Ph-COOEt	741.5	9.13
126	S-enantiomer ^d		-4-Ph-COOEt	741.5	9.09
127	Racemic			709.6	7.01
128	R-enantiomer ^e		-4-PhCOOEt	701.5	7.45
129	S-enantiomer ^e		-4-PhCOOEt	701.5	7.45

130	Racemic		-4-PhCOOH	727.5	8.86
131	Racemic		-4-PhCOOH	727.5	8.37
132	R-enantiomer ^f		-4-PhCOOH	727.6	7.08
133	S-enantiomer ^f		-4-PhCOOH	727.6	10.69 ?
134	Racemic		-4-PhCOOEt	755.5	8.56
135	S-enantiomer ^f		-4-PhCOOEt	755.3	9.3

136	Racemic		-4-PhCOOH	702.0	13.02
137	Racemic		-4-PhCOOH	688.3	10.47
138	Racemic		-4-PhCOOH	715.3	6.19
139	S-enantiomer ^k		-4-PhCOOH	715.4	6.20
140	Racemic		-4-PhCOOH	743.3	6.75
141	S-enantiomer ^f		-4-PhCOOH	743.3	7.24
142	Racemic		-4-PhCOOH	688.4	10.36

143	S-enantiomer ^g		-4-PhCOOH	688.2	9.33
144	S-enantiomer		-4-PhCOOMe	702.3	2.18* *
145	Racemic		-4-PhCOOH	700.2	8.75
146	Racemic		-4-PhCOOH	699.4	5.61
147	Racemic		-4-PhCOOH	655.3	9.54
148	Racemic		-4-PhCOOH	646.3	6.94
149	S-enantiomer ^j		-4-PhCOOH	646.2	7.38
150	Racemic		-4-PhCOOH	660.3	9.37
151	S-enantiomer		-4-PhCOOH	660.3	8.45

152	Racemic		-4-PhCOOH	741.4	7.89
-----	---------	---	-----------	-------	------

a: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm ID, 5 μ m, using 55/45 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0.1% DEA at 60 mL/min, 150 bar BP, 40 °C.

b: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm ID, 5 μ m, using 50/50 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0.1% DEA at 90 mL/min, 150 bar BP, 40 °C.

5 c: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm ID, 5 μ m, using 40/60 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0.1% DEA at 60 mL/min, 125 bar BP, 40 °C.

d: Chiralpak AD-H, 150 X 20 mm ID, 5 μ m, using 50/50 CO₂/IPA-0.1% DEA at 55 mL/min, 150 bar BP, 35 °C.

e: Chiralpak AS-H, 150 X 20 mm ID, 5 μ m, using 60/40 CO₂/MeOH-0.1% DEA at 60 mL/min, 100 bar BP, 35 °C.

f: Chiralpak AD-H, 250 X 30 mm ID, 5 μ m, using 50/50 CO₂/(1:1) EtOH-0.1% DEA at 100 mL/min, 150 bar BP, 40 °C.

g: Chiralpak AD-H, 150 X 21 mm ID, 5 μ m, using 55/45 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0.1% DEA at 45 mL/min, 150 bar BP, 40 °C.

15 h: Chiralpak AD-H, 150 X 21 mm ID, 5 μ m, using 50/50 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0.1% DEA at 50 mL/min, 150 bar BP, 50 °C.

i: Chiralpak OD-H, 250 X 30 cm ID, 5 μ m, using 65/35 CO₂/EtOH-0.1%DIPA at 90 mL/min, 150 bar BP, 45 °C.

j: Chiralpak AD-H, 25 X 2 cm ID, 5 μ m, using 60/40 CO₂/IPA-20 mM NH₄OH at 50 mL/min, 100 bar BP.

k: Chiralcel OJ-H, 25 X 2 cm ID, 5 μ m, using 70/30 CO₂/IPA-0.1% DEA at 70 mL/min, 100 bar BP.

** LCMS retention time.

25 **[00311]** The following examples in Table 10 were prepared in a similar manner as Example 80 substituting Intermediate 3A for the appropriate carboxylic acid listed and were separated by chiral HPLC on late stage intermediates followed by deprotection and purification where indicated.

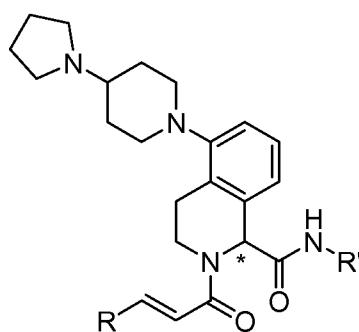
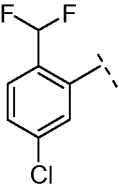
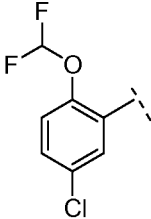
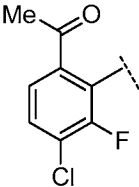
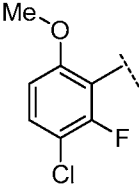
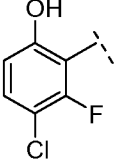
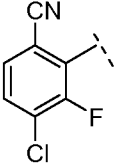
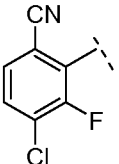
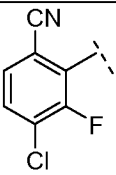
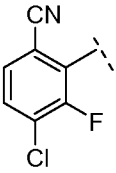
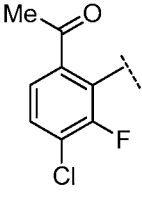
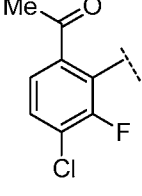
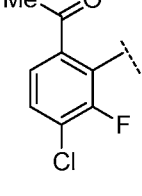
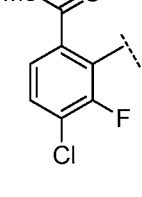
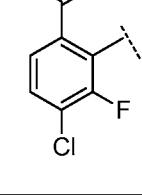
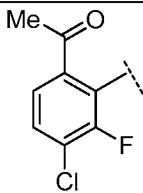
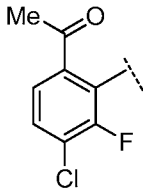
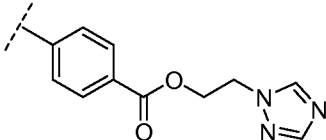
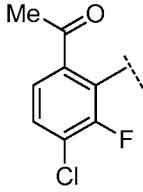
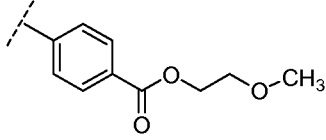
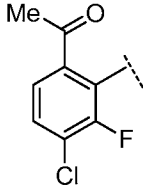
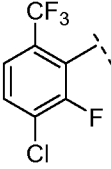
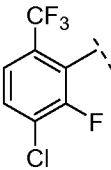
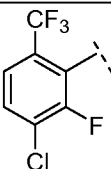


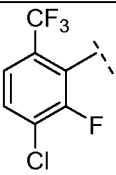
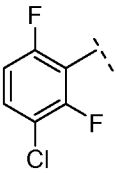
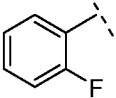
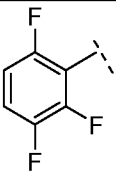
Table 10

Example	Stereochemistry	R	R'	M+H	RT
153	Racemic		-4-PhCOOtBu	729.4	7.76
154	Racemic		-4-PhCOOH	673.5	6.07
155	Racemic		-4-PhCOOH	656.5	6.18
156	Racemic		-4-PhCOOH	613.4	6.31
157	Racemic		-4-PhCOOH	647.5	7.45

158	Racemic		-4-PhCOOH	663.5	6.39
159	Racemic		-4-PhCOOH	679.6	6.47
160	Racemic		-4-PhCOOEt	701.6	7.07
161	Racemic		-4-PhCOOH	661.2	6.99
162	Racemic		-4-PhCOOH	647.2	7.16
163	R-enantiomer ^a		-4-PhCOOH	656.4	5.99
164	S-enantiomer ^a		-4-PhCOOH	656.4	5.97

165	Racemic		-4-PhCOOEt	684.5	9.90
166	S-enantiomer ^c		-4-PhCOOEt	684.3	7.39
167	R-enantiomer ^a		-4-PhCOOH	673.4	5.83
168	S-enantiomer ^a		-4-PhCOOH	673.4	5.82
169	R-enantiomer ^a		-4-PhCOOEt	701.4	7.05
170	S-enantiomer ^a		-4-PhCOOEt	701.4	7.06
171	S-enantiomer		-4-PhCOOBzl	763.2	6.72*

172	S-enantiomer		-4-PhCOOCH ₂ CON(CH ₃) ₂	758.2	6.74
173	S-enantiomer			768.2	6.53
174	S-enantiomer			731.2	7.59
175	Racemic		-4-PhCOOCH ₃	687.1	7.53
176	Racemic		-4-PhCOOH	699.5	8.26
177	S-enantiomer ^b		-4-PhCOOEt	727.5	9.14
178	S-enantiomer ^b		-4-PhCOOH	699.5	6.81

179	R-enantiomer ^b		-4-PhCOOH	699.5	6.84
180	Racemic		-4-PhCOOH	649.5	7.86
181	Racemic		-4-PhCOOH	597.5	6.08
182	Racemic		-4-PhCOOH	633.5	6.87

a: Chiralpak AD-H, 250 X 21 cm ID, 5μm, using 50/50 CO₂/EtOH-IPA-0.1% DEA at 60 mL/min, 125 bar BP, 40 °C.

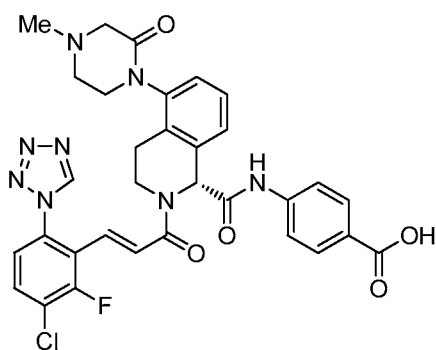
b: Chiralpak AD-H, 250 X 21 cm ID, 5μm, using 60/40 CO₂/EtOH-IPA-0.1% DEA at 45 mL/min, 150 bar BP, 50 °C.

c: Chiralcel OD-H, 250 X 30 mm ID, 5μm, using 55/45 CO₂/EtOH-IPA-0.1% DEA at 85 mL/min, 100 bar BP, 40 °C.

- *Method B

Example 183:

10 (R,E)-4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid, TFA salt



[00312] Example 57 (Table 7): (E)-*tert*-butyl 4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoate: Intermediate 3A (0.320 g, 1.192 mmol) and Intermediate 22 (0.29 g, 1.192 mmol) were combined in a vial in EtOH (5mL) and after 10 min., Intermediate 6 (0.315 g, 1.550 mmol) in EtOH (3mL) was added and reaction was heated at 55 °C for 24 h. The reaction was concentrated and the residue was purified by silica gel column chromatography followed by reverse phase HPLC and freeze-dried to afford 0.339g (32.6%) of Example 57 (Table 7) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 9.44 (1 H, s), 7.74 - 7.84 (2 H, m), 7.62 - 7.73 (1 H, m), 7.43 - 7.58 (3 H, m), 7.37 (1 H, dd, *J* = 8.72, 1.64 Hz), 7.31 (1 H, td, *J* = 7.83, 2.78 Hz), 7.19 (1 H, t, *J* = 6.82 Hz), 6.98 - 7.11 (1 H, m), 6.79 - 6.94 (1 H, m), 5.80 (1 H, s), 3.94 - 4.20 (3 H, m), 3.84 - 3.95 (1 H, m), 3.62 - 3.80 (3 H, m), 3.53 - 3.64 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.92 - 2.96 (1 H, m), 2.61 - 2.77 (1 H, m), 1.47 (9 H, d, *J* = 2.02 Hz) ppm. MS (ESI) *m/z*: 715.3.

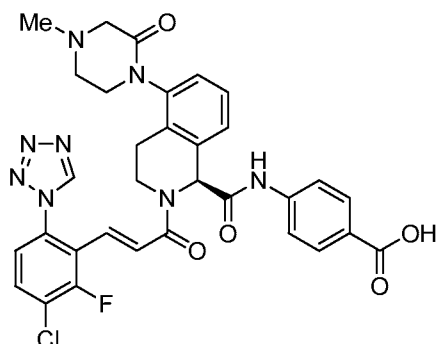
Analytical HPLC: RT = 6.82 min.

[00313] Example 183 was prepared from Example 57 (Table 7) and isolated as the first eluting peak after chiral HPLC separation using Chiralpak AD-H, 250 X 30 mm, 5μm, using 60/40 CO₂/1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA at 90 mL/min, 150 bar BP, 35 °C followed by deprotection with TFA/DCM and HPLC purification to afford 96.8 mgs (25.8%) of a white solid. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 9.44 (1 H, s), 7.78 - 7.95 (2 H, m), 7.69 (1 H, td, *J* = 8.08, 2.53 Hz), 7.44 - 7.60 (3 H, m), 7.27 - 7.41 (2 H, m), 7.15 - 7.25 (1 H, m), 6.98 - 7.11 (1 H, m), 6.77 - 6.98 (1 H, m), 5.78 - 5.88 (1 H, m), 3.83 - 4.19 (4 H, m), 3.64 - 3.80 (3 H, m), 3.54 - 3.64 (1 H, m), 3.03 (3 H, s), 2.93 - 3.00 (1 H, m), 2.63 - 2.78 (1 H, m) ppm. MS (ESI) *m/z*: 659.3 (M+H)⁺. Analytical HPLC: RT = 4.90 min.

25

Example 184:

(S,E)-4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid, TFA salt



5

[00314] Example 184 was isolated as the second eluting enantiomer from Example 57 (Table 7) and deprotected and purified as described in Example 183 to afford 104 mgs (27.7%) of a white solid. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 9.45 (1 H, s), 7.79 - 7.92 (2 H, m), 7.64 - 7.74 (1 H, m), 7.44 - 7.62 (3 H, m), 7.27 - 7.43 (2 H, m), 7.15 - 7.24 (1 H, m), 6.97 - 7.12 (1 H, m), 6.72 - 6.90 (1 H, m), 5.77 - 5.88 (1 H, m), 3.82 - 4.17 (4 H, m), 3.53 - 3.82 (4 H, m), 2.99 - 3.03 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.60 - 2.77 (1 H, m) ppm. MS (ESI) m/z: 659.3 (M+H)⁺. Analytical HPLC: RT = 4.94 min.

[00315] The following compounds listed in Table 11 were isolated following chiral HPLC separation of the appropriate racemic example listed.

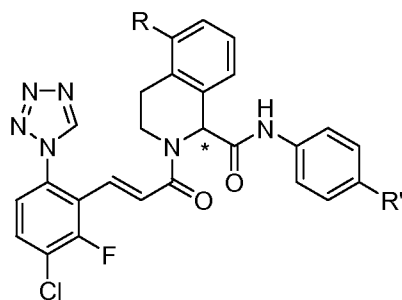
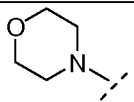
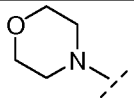
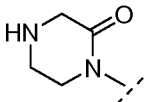
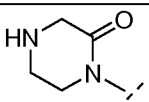
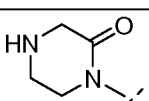
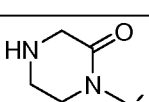


TABLE 11

Example #	Racemic Example #	Stereo- chemistry	R	R'	M+H	RT

185	63	S-enantiomer ^a		-COOEt	660.4	10.13
186	63	R-enantiomer ^a		-COOEt	660.4	10.14
187	54	R-enantiomer ^b		-COOH	645.3	4.85
188	54	S-enantiomer ^b		-COOH	645.3	4.87
189	56	R-enantiomer ^c		-COOEt	672.3	5.80
190	56	S-enantiomer ^c		-COOEt	672.3	5.77

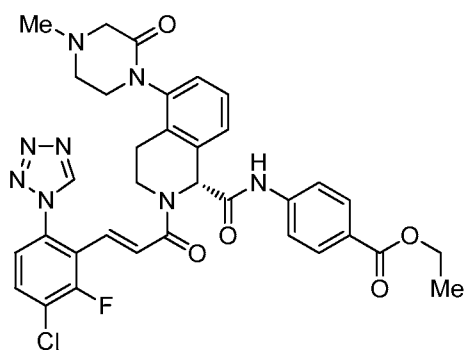
a: Chiralpak IA, 250 X 30 mm, 5 μ m, using 60/40 CO₂/1:1EtOH-IPA-0,1% DEA at 90 mL/min, 150 bar BP, 35 °C.

b: Chiralpak IA, 250 X 21 mm, 5 μ m, using 55/45 to 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN at 40 mL/min, 150 bar BP, 35 °C.

5 c: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm, 5 μ m, using 55/45 to 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN at 40 mL/min, 150 bar BP, 35 °C

Example 191:

(R,E)-Ethyl 4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-
10 2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoate, TFA Salt

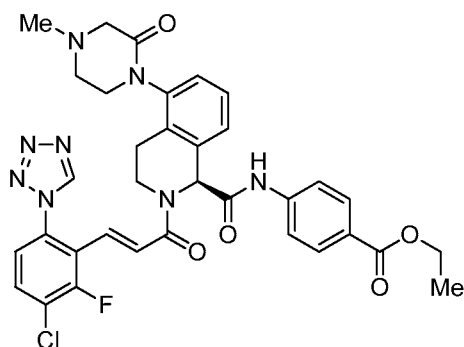


[00316] Example 191 was prepared as in Example 189 (Table 11) using Intermediate 22, Intermediate 9 and Intermediate 3A to afford 84.4mg (43%) as the first peak after chiral HPLC separation using Chiralpak IA, 250 X 30 mm, 5 μ m, using 60 / 40 CO₂/1:1

- 5 EtOH-IPA-0,1% DEA at 100 mL/min, 150 bar BP, 40 °C. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.50 (1 H, s), 7.85 - 7.96 (2 H, m), 7.72 - 7.77 (1 H, m), 7.61 (2 H, dd, J = 8.79, 6.05 Hz), 7.48 - 7.56 (1 H, m), 7.44 (1 H, d, J = 8.79 Hz), 7.35 (1 H, td, J = 7.83, 3.02 Hz), 7.16 - 7.27 (1 H, m), 7.05 - 7.14 (1 H, m), 6.94 - 7.05 (1 H, m), 5.84 (1 H, d, J = 7.70 Hz), 4.22 - 4.33 (2 H, m), 4.09 (1 H, s), 3.51 - 3.82 (2 H, m), 3.43 (2 H, br. s.), 2.94 - 3.07 (4 H, m), 2.70 - 2.81 (1 H, m), 2.55 (3 H, br. s.), 1.25 (3 H, t, J = 7.42 Hz) ppm. MS (ESI) m/z : 687.3 (M+H)⁺. Analytical HPLC: RT = 5.91 min.
- 10

Example 192:

- (S,E)-Ethyl 4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoate, TFA Salt
- 15



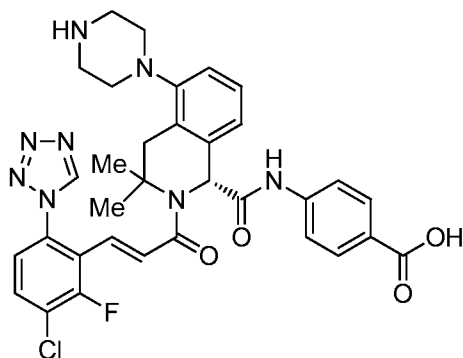
[00317] Example 192 was prepared as in Example 190 (Table 11) using Intermediate 22, Intermediate 9 and Intermediate 3A to afford 84.4mg (43%) as the second peak after chiral HPLC separation using Chiralpak IA, 250 X 30 mm, 5 μ m, using 60/40 CO₂/1:1

- 20 EtOH-IPA-0,1% DEA at 100 mL/min, 150 bar BP, 40 °C. ¹H NMR (400 MHz, MeOD)

δ : 9.54 (1 H, s), 7.90 - 7.99 (2 H, m), 7.74 - 7.82 (1 H, m), 7.61 - 7.70 (2 H, m), 7.56 (1 H, dd, $J = 19.24, 7.70$ Hz), 7.47 (1 H, d, $J = 8.79$ Hz), 7.38 (1 H, td, $J = 7.70, 3.85$ Hz), 7.24 (1 H, t, $J = 6.87$ Hz), 6.98 - 7.16 (2 H, m), 5.88 (1 H, d, $J = 8.24$ Hz), 4.26 - 4.38 (2 H, m), 4.06 - 4.16 (1 H, m), 3.60 - 3.81 (3 H, m), 3.47 - 3.58 (1 H, m), 3.02 - 3.16 (2 H, m), 2.83 - 2.95 (2 H, m), 2.75 - 2.85 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 1.36 (3 H, t, $J = 7.15$ Hz) ppm. MS (ESI) m/z : 687.3 ($M+H$)⁺. Analytical HPLC: RT = 5.90 min.

Example 193:

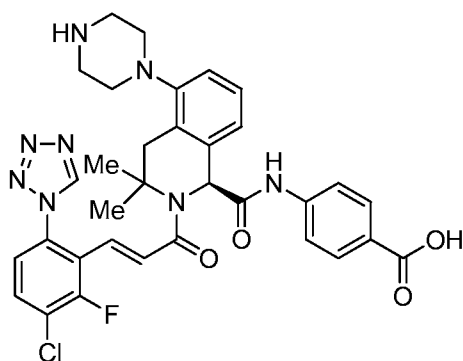
(R,E)-4-(2-(3-(3-Chloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-3,3-dimethyl-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido) benzoic acid, bis-TFA salt.



[00318] Example 193 was prepared from Example 78 *tert*-butyl ester intermediate by chiral HPLC separation using Chiralpak IA (250 x 4.6) mm eluting with hexane:EtOH (50:50) and 0.2% DEA at 1 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.77 (1 H, s), 10.48 (1 H, s), 9.86 (1 H, s), 8.67 (2 H, q), 7.95 (2 H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.88 (1 H, bs), 7.64 (3 H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.53 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.29 (1 H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.07-7.11 (3.0 H, m), 5.74 (1 H, bs), 3.23 (2 H, q), 3.08 (2 H, t, $J = 12.4$ Hz), 2.91-2.95 (3 H, m), 1.81 (3 H, s), 1.11 (3 H, s) ppm. MS (ESI) m/z : 659.2 ($M+H$)⁺. Analytical HPLC: RT = 11.26 min.

Example 194:

(S,E)-4-(2-(3-(3-Chloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-3,3-dimethyl-5-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido) benzoic acid, bis-TFA salt



[00319] Example 194 was prepared from Example 78 *tert*-butyl ester intermediate by chiral HPLC separation using Chiralpak IA (250 x 4.6) mm eluting with hexane:EtOH (50:50) and 0.2% DEA at 1 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.77 (1 H, s), 10.51 (1 H, s), 9.86 (1 H, s), 8.68 (2 H, bs), 7.95 (2 H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.88 (1 H, bs), 7.65 (3 H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.52 (1 H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.29 (1 H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.09 (3 H, t, *J* = 9.2 Hz), 6.82 (1 H, bs), 5.79 (1 H, bs), 3.15-3.35 (2 H, m), 3.10-2.80 (5 H, m), 1.80 (3 H, s), 1.10 (3 H, s). MS (ESI) *m/z*: 659.2 (*M*+H)⁺. Analytical HPLC: RT = 11.28 min.

[00320] The following compounds listed in Table 12 were isolated following chiral HPLC separation of the appropriate racemic example listed.

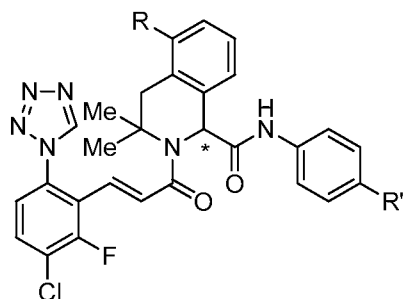
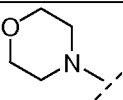
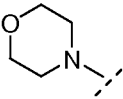
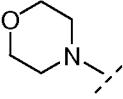
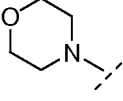
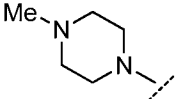
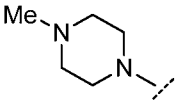
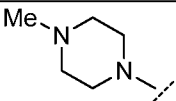
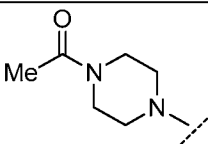
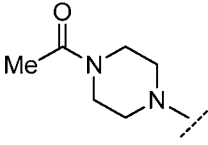


TABLE 12

Example #	Stereochemistry	R	R'	M+H	RT
195	S-enantiomer ^a		-COOH	658.2	2.093
196	R-enantiomer ^a		-COOH	658.2	2.094

197	S-enantiomer ^b		-COOEt	688.2	2.141
198	R-enantiomer ^b		-COOEt	688.2	2.142
199	S-enantiomer ^c		-COOH	660.2	1.974
200	R-enantiomer ^c		-COOH	660.2	1.973
201	S-enantiomer ^d		-COOH	673.2	1.515
202	R-enantiomer ^d		-COOH	673.2	1.509
203	S-enantiomer ^d		-COOEt	701.2	1.746
204	S-enantiomer ^d		-COOH	701.2	1.859
205	R-enantiomer ^d		-COOH	701.2	1.858

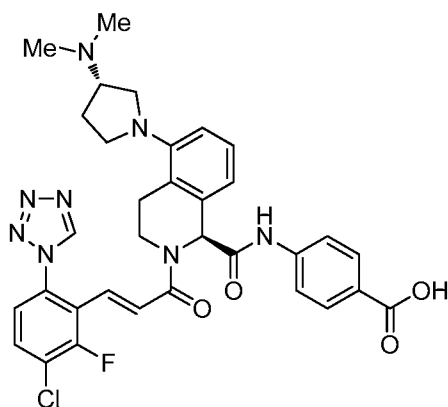
1. a: Chiralpak AD-H, 250 X 30 mm, 5 μ m, using 40/60 CO₂/1:1EtOH-IPA-0,1% DEA at 90.0 mL/min, 150 bar BP, 35 °C.
2. b: Chiralpak IA, 250 X 30 mm, 5 μ m, using 60/40 CO₂/1:1EtOH-IPA-0,1% DEA at 90.0 mL/min, 150 bar BP, 35 °C.

3. c: Chiralpak IA, 250 X 21 mm, 5 μ m, using 55/45 to 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN at 40.0 mL/min, 150 bar BP, 35 °C.
4. d: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm, 5 μ m, using 55/45 to 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN at 40.0 mL/min, 150 bar BP, 35 °C

5

Example 206:

4-((S)-2-((E)-3-(3-Chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-((S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid, bis-TFA salt



10

[00321] 206A: (S)-1-(3,4-Dihydroisoquinolin-5-yl)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amine: To 5-bromoisoquinoline (0.60 g, 2.88 mmol), (S)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amine (0.428 g, 3.75 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.053 g, 0.058 mmol), BINAP (0.072 g, 0.115 mmol), and sodium *tert*-butoxide (0.39 g, 4.04 mmol) was added degassed toluene (10 mL) and the mixture was heated to 85 °C overnight. The reaction mixture was dissolved in EtOAc, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. This intermediate was reduced and then, oxidized as described in Example 1 to afford 206A (577 mg, 82%).

15

[00322] Example 206: 206A (0.25 g, 1.03 mmol), Intermediate 3A (0.28 g, 1.03 mmol), and Intermediate 6 (0.23 g, 1.13 mmol) were combined in an Ugi reaction as described in Example 1 and then, deprotected by TFA. Purification by reverse phase HPLC afforded Example 206 as the first of two diastereomers. The compound was obtained as a light yellow solid after lyophilization. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (1 H, s), 9.88 (1 H, s), 7.97 (1 H, t, *J* = 8.12 Hz), 7.87 (2 H, d, *J* = 8.80 Hz), 7.68 (3 H, d, *J* = 8.80 Hz), 7.30 (1 H, d, *J* = 7.70 Hz), 7.22 (1 H, t, *J* = 7.84 Hz), 7.03 - 7.09 (1 H,

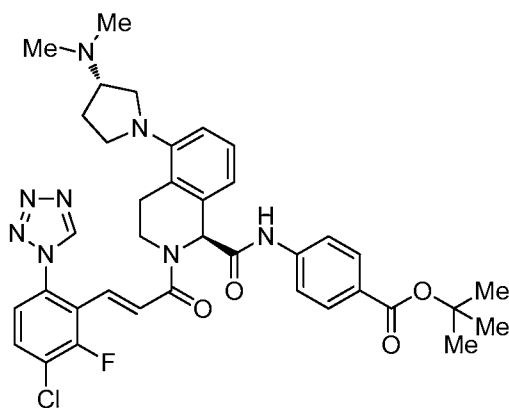
20

25

m), 6.93 - 7.02 (2 H, m), 5.75 (1 H, s), 3.94 - 4.10 (1 H, m), 3.20 - 3.55 (9 H, m), 2.79 - 3.06 (5 H, m), 2.27 - 2.40 (1 H, m), 2.06 - 2.21 (1 H, m) ppm. MS (ESI) m/z : 659.3 (M+H)⁺. Analytical HPLC: RT = 4.53 min.

5 Example 207:

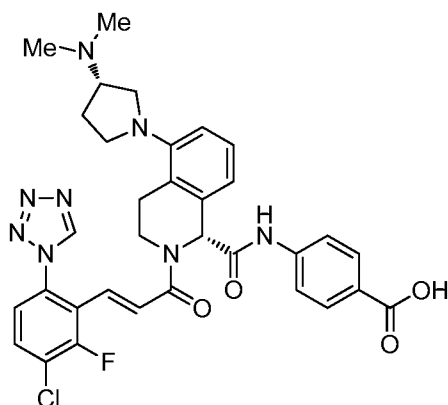
tert-butyl 4-((S)-2-((E)-3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-((S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoate, bis TFA salt:



- 10 Example 207: 206A (0.25 g, 1.03 mmol), Intermediate 3A (0.28 g, 1.03 mmol), and Intermediate 6 (0.23 g, 1.13 mmol) were combined in an Ugi reaction as described in Example 1. Purification by reverse phase HPLC afforded Example 207. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.77 (1 H, s), 9.86 (1 H, s), 7.96 (1 H, t, *J* = 8.25 Hz), 7.82 (2 H, d, *J* = 8.80 Hz), 7.67 (3 H, d, *J* = 9.08 Hz), 7.29 (1 H, d, *J* = 7.43 Hz), 7.17 - 7.25 (1 H, m),
- 15 6.87 - 7.08 (3 H, m), 5.75 (1 H, s), 3.92 - 4.07 (2 H, m), 3.23 - 3.54 (4 H, m), 2.80 - 3.05 (9 H, m), 2.26 - 2.37 (1 H, m), 2.09 - 2.19 (1 H, m), 1.50 - 1.55 (9 H, m) ppm. MS (ESI) m/z : 715.5 (M+H)⁺. Analytical HPLC: RT = 8.68 min

Example 208:

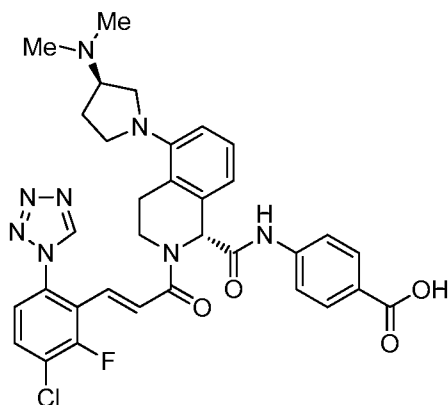
- 20 4-((R)-2-((E)-3-(3-Chloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-((S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid, bis-TFA salt



[00323] Example 208 was obtained as the second eluting diastereomer during the synthesis and purification of Example 206. The compound was obtained as a light yellow solid after lyophilization. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.73 (1 H, br. s.), 10.75 (1 H, s), 9.88 (1 H, s), 7.97 (1 H, t, *J* = 8.12 Hz), 7.81 - 7.93 (2 H, m), 7.63 - 7.72 (2 H, m), 7.31 (1 H, d, *J* = 7.70 Hz), 7.21 (1 H, t, *J* = 7.84 Hz), 7.03 - 7.12 (1 H, m), 6.91 - 7.00 (2 H, m), 5.72 (1 H, s), 4.03 - 4.19 (1 H, m), 3.86 - 3.98 (1 H, m), 3.37 - 3.49 (3 H, m), 3.07 - 3.30 (5 H, m), 2.81 - 2.92 (7 H, m) ppm. MS (ESI) *m/z*: 659.3 (M+H)⁺. Analytical HPLC: RT = 4.64 min.

Example 209:

4-((R)-2-((E)-3-(3-Chloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-((R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid, bis TFA salt

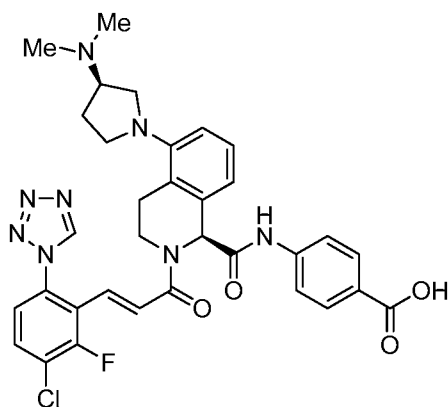


[00324] Example 209 was prepared in a similar manner as Example 206 substituting (R)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amine instead of (S)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amine in Buchwald reaction. The compound was the first eluting diastereomer during purification

by reverse phase prep HPLC. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (1 H, br. s.), 10.78 (1 H, s), 9.88 (1 H, s), 7.97 (1 H, t, $J = 8.12$ Hz), 7.87 (1 H, d, $J = 8.80$ Hz), 7.67 (1 H, d, $J = 8.80$ Hz), 7.30 (1 H, d, $J = 7.43$ Hz), 7.21 (1 H, t, $J = 7.84$ Hz), 7.03 - 7.09 (1 H, m), 6.94 - 7.01 (2 H, m), 5.75 (1 H, s), 3.90 - 4.18 (2 H, m), 3.40 - 3.56 (3 H, m), 3.19 - 3.33 (5 H, m), 2.80 - 2.98 (7 H, m) ppm. MS (ESI) m/z : 659.3 ($M+H$) $^+$. Analytical HPLC: RT = 4.57 min.

Example 210:

4-((S)-2-((E)-3-(3-Chloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-((R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid, bis-TFA salt



[00325] Example 210 was prepared in a similar manner as Example 206 substituting (R)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amine instead of (S)-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amine in Buchwald reaction. The compound was the second eluting diastereomer during purification by reverse phase prep HPLC. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.74 (1 H, s), 9.87 (1 H, s), 7.96 (1 H, t, $J = 8.12$ Hz), 7.83 - 7.88 (2 H, m), 7.63 - 7.70 (3 H, m), 7.27 - 7.34 (1 H, m), 7.17 - 7.23 (1 H, m), 7.02 - 7.10 (1 H, m), 6.90 - 7.01 (2 H, m), 5.71 (1 H, s), 4.07 - 4.20 (1 H, m), 3.84 - 3.98 (1 H, m), 3.35 - 3.44 (3 H, m), 3.09 - 3.29 (5 H, m), 2.79 - 2.92 (7 H, m) ppm. MS (ESI) m/z : 659.3 ($M+H$) $^+$. Analytical HPLC: RT = 4.64 min.

[00326] The following examples in Table 13 were made by Ugi reaction as described in Example 1 using appropriate imine intermediates and carboxylic acids (Intermediates 3A, 12, or 16). Deprotection with TFA/DCM was carried out where necessary. Single

enantiomers were isolated by chiral HPLC at a protected late stage intermediate and then, deprotected where indicated.

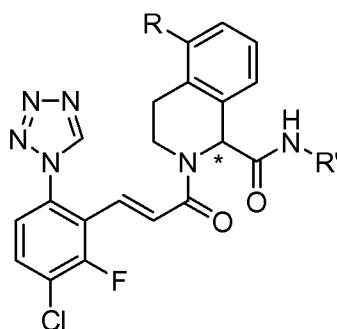


Table 13

Example#	Stereochemistry	R	R'	M+H	RT
211	Racemic		-4-PhCOOH	648.3	9.53
212	S-enantiomer ^a		-4-PhCOOH	648.2	10.61
213	Racemic		-4-PhCOOH	680.4	11.28
214	S-enantiomer ^b		-4-PhCOOH	680.4	7.80

5 a: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm ID, 45% (1:1EtOH-IPA-0.1%DEA)/55% CO₂ at 45mL/min, 120 bar, 45 °C.

b: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm ID, 45% (1:1EtOH-IPA-0.1%DEA)/55% CO₂ at 60 mL/min, 100 bar, 35 °C.

10 **[00327]** The following examples in Table 14 were made by Ugi reaction as described in Example 18 using appropriate imine intermediates. Deprotection with TFA/DCM was

carried out where necessary. Single enantiomers were isolated by chiral HPLC at a protected late stage intermediate and then, deprotected where indicated.

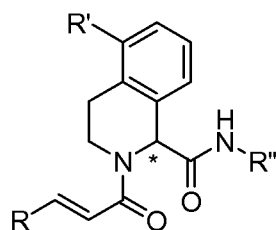
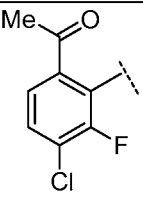
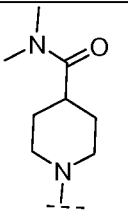
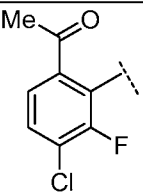
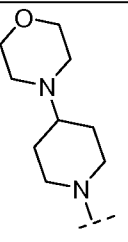
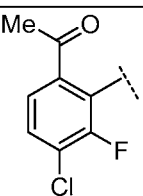
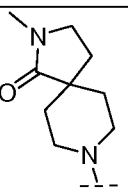
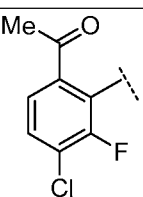
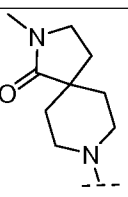
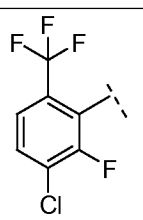
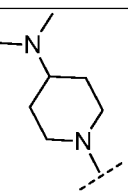
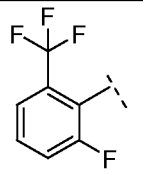
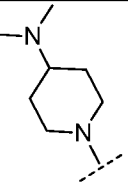
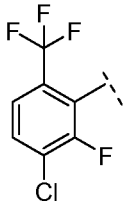
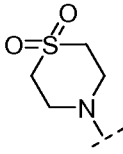
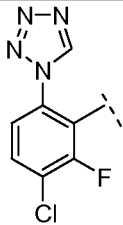
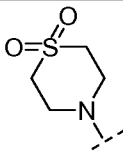
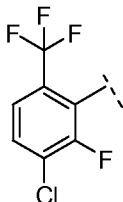
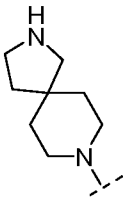
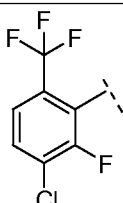
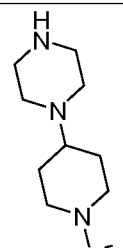


Table 14

Example #	Stereochemistry	R	R'	R''	M+H	RT
215	Racemic			-4-PhCOOH	655.4	8.19
216	R-enantiomer ^a			-4-PhCOOH	654.3	9.43
217	S-enantiomer ^a			-4-PhCOOH	654.3	8.19
218	Racemic			-4-PhCOOH	675.3	7.97

219	S-enantiomer ^b			-4-PhCOOH	675.3	8.31
220	Racemic			-4-PhCOOH	689.3	7.15
221	R-enantiomer ^c			-4-PhCOOH	687.5	8.50
222	S-enantiomer ^c			-4-PhCOOH	687.3	10.88
223	Racemic			-4-PhCOOH	673.5	6.67
224	Racemic			-4-PhCOOH	639.5	6.33

225	Racemic			-4-PhCOOH	680.4	10.55
226	Racemic			-4-PhCOOEt	708.4	10.51
227	Racemic			-4-PhCOOH	685.4	6.92
228	Racemic			-4-PhCOOH	714.3	9.77

a: Chiralpak IA-H, 150 x 21 cm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/55% CO₂ at 70 mL/min, 100 bar, 35 °C.

b: Chiralcel OD-H, 2 x 20 cm ID, 30% MeOH-0.1% DEA)/70% CO₂ at 70 mL/min, 100 bar, 35 °C.

- 5 c: Chiralpak AD-H, 250 x 21 cm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/55% CO₂ at 60 mL/min, 150 bar, 35 °C.

[00328] The following examples in Table 15 were made by Ugi reaction as described in Example 1 using appropriate nitrile intermediates. Deprotection with TFA/DCM was carried out where necessary. Single enantiomers were isolated by chiral HPLC at a protected late stage intermediate and then, deprotected where indicated.

10

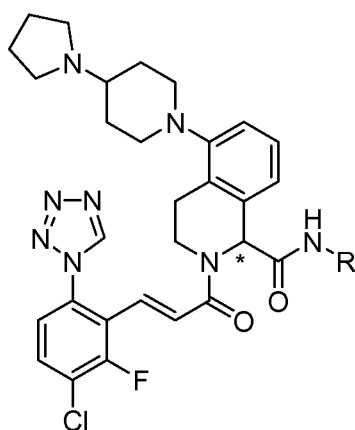
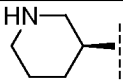
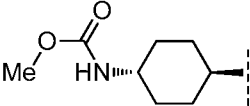
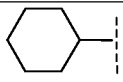


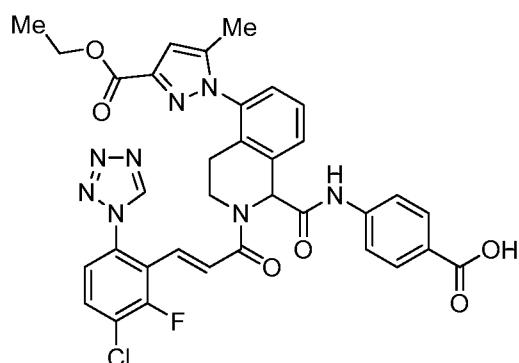
Table 15

Example #	Stereochemistry	R	M+H	RT
229	Racemic		651.5	5.71
230	Racemic		707.6	6.69
231	Racemic		651.5	5.54
232	Racemic		719.6	6.38
233	Racemic		719.4	6.13
234	Racemic		705.4	5.34
235	Racemic		676.4	4.41
236	Racemic		677.6	5.32

237	Racemic		662.5	4.27
238	Racemic		734.6	6.70
239	Racemic		661.5	6.45
240	Racemic		621.4	4.64

Example 241:

(E)-4-(2-(3-(3-Chloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(3-(ethoxycarbonyl)-5-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid:



- [00329] 241A: A solution of isoquinolin-5-amine (1.442 g, 10 mmol) in H₂O (10 mL) containing concentrated HCl (3.0 mL, 36.5 mmol) at 0 °C was treated dropwise with a solution of sodium nitrite (0.759 g, 11.00 mmol) in H₂O (3 mL). After stirring for an additional hour at 0 °C, the contents were transferred to an addition funnel and added drop wise to a vigorously stirred solution of tin(II) chloride dihydrate (5.64 g, 25.00 mmol) in concentrated HCl (25 mL) at 0 °C. After stirring for 1 h, the pH was adjusted to 7-8 by adding 10 N NaOH with cooling in an ice bath. The mixture was extracted with CHCl₃/MeOH (9:1). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to give a light brown solid. Ethyl 2,4-dioxovalerate (1.582 g, 10.00 mmol) was added to a solution of the hydrazine in EtOH and heated at 80 °C. After

cooling to rt, the reaction mixture was concentrated. The residue was dissolved in EtOAc (75 mL) and washed with saturated NaHCO₃ solution, H₂O, brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The crude material was purified by column chromatography. The desired product was isolated as a brown solid. MS(ESI) *m/z*: 282.0 (M+H)⁺.

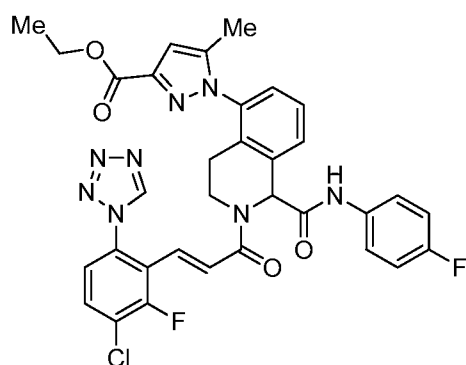
- 5 [00330] 241B: Adam's Catalyst (0.061 g, 0.267 mmol) was added to a solution of 241A (1.5 g, 5.33 mmol) in EtOH (50 mL) and stirred under a hydrogen atmosphere (55 psi) overnight. The reaction mixture was filtered through a plug of Celite[®], the filter-cake rinsed with EtOH, and the combined filtrate concentrated. The residue was dissolved in DCM (50 mL), treated with MnO₂ (8.34 g, 96 mmol), and left to stir
- 10 overnight. The reaction mixture was filtered through a plug of Celite[®] and the filter cake rinsed with DCM/MeOH (9:1). The combined filtrate was concentrated to yield the desired product. MS(ESI) *m/z*: 284.1(M+H)⁺

- [00331] 241C: 241B (0.150 g, 0.529 mmol) was dissolved in EtOH (10 mL), treated with intermediate 3A (0.142 g, 0.529 mmol) and intermediate 6 (0.108 g, 0.529 mmol)
- 15 and heated at 60 °C overnight. The reaction mixture was concentrated, dissolved in EtOAc, washed with 1.5M K₃PO₄ solution, brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The *t*-butyl ester was converted into the corresponding carboxylic acid by treatment with 50% TFA/DCM for 2 h. The reaction mixture was concentrated and purified by reverse phase HPLC. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.85 (s,
- 20 1H), 8.00 - 7.80 (m, 4H), 7.75 - 7.62 (m, 3H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. MS(ESI) *m/z*: 699.1 (M+H)⁺ Analytical HPLC: RT = 9.10 min

25

Example 242:

(E)-Ethyl 1-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1*H*-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-1-(4-fluorophenylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)-5-methyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylate:



[00332] 241B (0.150 g, 0.529 mmol) was dissolved in EtOH (10 mL), treated with intermediate 3A (0.142 g, 0.529 mmol) and 1-fluoro-4-isocyanobenzene (0.064 g, 0.529 mmol) and heated at 60°C overnight. The reaction mixture was concentrated, dissolved in EtOAc, washed with 1.5 M K₃PO₄ solution, brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The reaction mixture was concentrated and purified by reverse phase HPLC. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.63 (1 H, s), 9.85 (1 H, s), 7.94 (1 H, t, *J* = 8.08 Hz), 7.81 (1 H, d, *J* = 7.83 Hz), 7.56 - 7.70 (3 H, m), 7.49 (1 H, t, *J* = 7.83 Hz), 7.35 - 7.42 (1 H, m), 7.04 - 7.22 (3 H, m), 6.91 - 7.02 (1 H, m), 6.78 (1 H, s), 5.93 (1 H, s), 4.28 (2 H, q, *J* = 7.07 Hz), 4.00 - 4.11 (1 H, m), 3.62 - 3.75 (1 H, m), 2.64 - 2.78 (1 H, m), 2.29 - 2.41 (1 H, m), 2.11 (2 H, s), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.07 Hz) ppm. MS (ESI) *m/z*: 673.1(M+H)⁺ Analytical HPLC: RT = 10.54 min.

[00333] The following examples in Table 16 were made by Ugi reaction as described in Example 1 using appropriate intermediates. Deprotection with TFA/DCM was carried out where necessary. Single enantiomers were isolated by chiral HPLC at a protected late stage intermediate and then, deprotected where indicated.

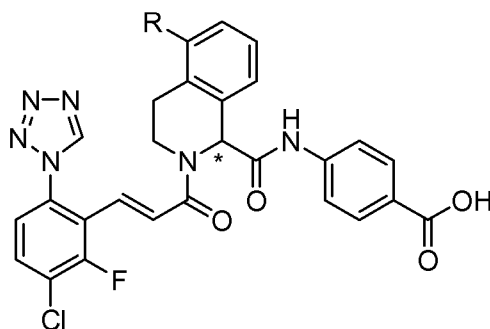
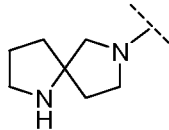
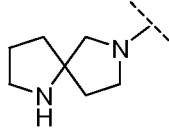
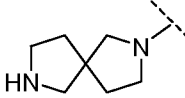
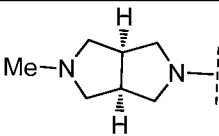
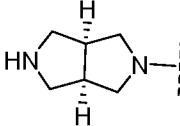
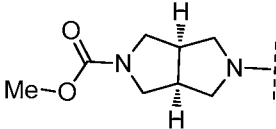
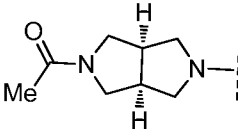
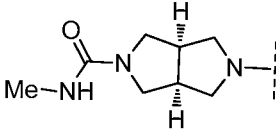
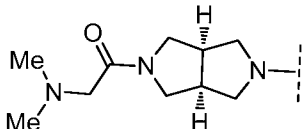
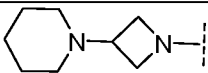


Table 16

Example #	Stereochemistry	R	M+H	RT
243	Diastereomer		671.5	9.04
244	Diastereomer		671.5	9.12
245	Diastereomer		671.2	5.3*
246	Diastereomer		671.5	5.97
247	Diastereomer		657.1	6.62
248	Diastereomer		715.4	9.72
249	Diastereomer		699.4	8.25
250	Diastereomer		714.4	7.90
251	Diastereomer		742.4	5.87

252	Racemate		685.2	4.98*
-----	----------	--	-------	-------

*Method B

[00334] The following examples in Table 17 were made by Ugi reaction as described in Example 1 using appropriate intermediates. Deprotection with TFA/DCM was carried out where necessary. Single enantiomers were isolated by chiral HPLC at a protected late stage intermediate and then, deprotected where indicated.

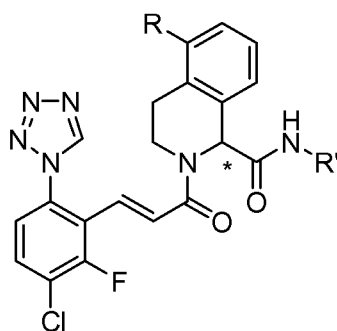
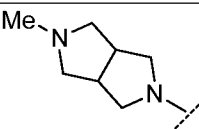
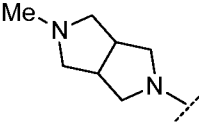
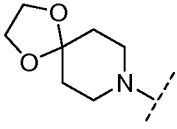
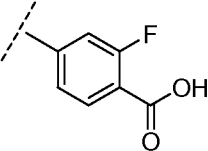
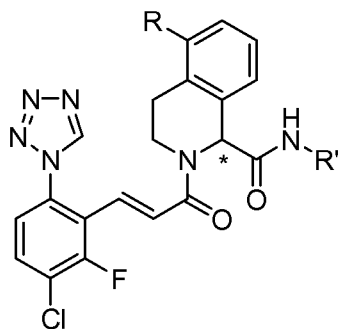


Table 17

Example #	Stereochemistry	R	R'	M+H	RT
253	S-enantiomer ^a		4-PhCOOEt	699.3	7.79
254	S-enantiomer ^a		4-PhCOOH	671.3	6.64
255	Racemic			706.3	9.37

10 [00335] a: Kromasil cellulocoat, 250 x 4.6 mm ID, 40% (MeOH-0.1% DEA)/60% CO₂ at 45 mL/min, 100 bar, 40 °C.

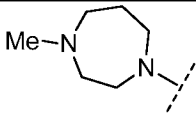
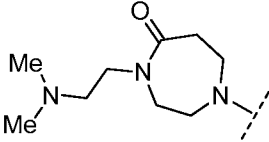
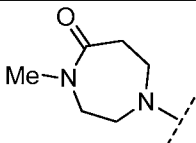
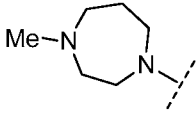
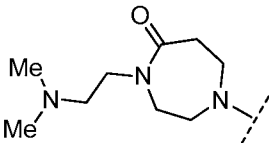
[00336] The following examples in Table 18 were made by Ugi reaction as described in Example 1 using appropriate intermediates. Deprotection with TFA/DCM was carried out where necessary. Single enantiomers were isolated by chiral HPLC at a protected late stage intermediate and then, deprotected where indicated.



5

Table 18

Example #	Stereochemistry	R	R'	M+H	RT
256	Racemic		4-PhCOOH	645.2	5.42
257	Racemic		4-PhCOOtBu	801.4	13.15
258	Racemic		4-PhCOOH	644.3	7.82
259	Racemic		4-PhCOOH	702.3	8.14
260	S-enantiomer ^a		4-PhCOOH	645.2	5.02*
261	Racemic		4-PhCOOH	759.3	5.46*

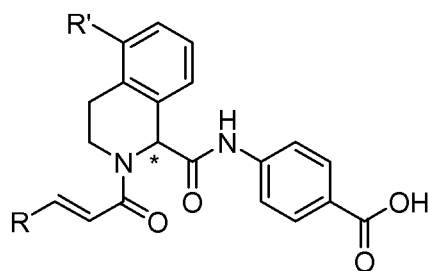
262	Racemic		4-PhCOOH	659.2	4.90*
263	Racemic		4-PhCOOH	730.3	5.06*
264	Racemic		4-PhCOOH	673.3	8.36
265	S-enantiomer		4-PhCOOH	659.2	6.75
266	S-enantiomer		4-PhCOOH	730.4	6.33

a: Chiralpak AD-H, 150 x 21 mm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/55% CO₂ at 45 mL/min, 150 bar, 40 °C.

- *Method B

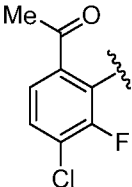
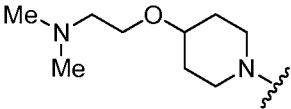
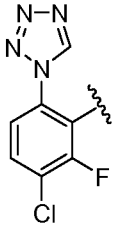
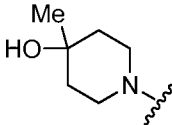
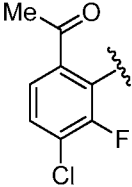
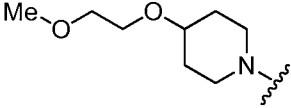
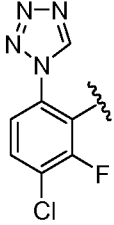
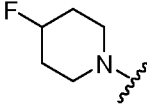
5

[00337] The following examples in Table 19 were made by Ugi reaction as described in Example 206 using appropriate intermediates. Deprotection with TFA/DCM was carried out where necessary. Single enantiomers were isolated by chiral HPLC at a protected late stage intermediate and then, deprotected where indicated.



10

Table 19

Example #	Stereochemistry	R	R'	M+H	RT
267	S-enantiomer ^a			691.3	5.86
268	S-enantiomer ^b			660.2	6.68
269	Racemic			678.2	8.44
270	S-enantiomer ^a			648.2	9.91

a: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/55% CO₂ at 65 mL/min, 150 bar, 45 °C.

b: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm ID, 40% (1:1 EtOH-IPA-0.1% DEA)/60% CO₂ at 65 mL/min, 150 bar, 45 °C.

VII. POLYMORPHS

[00338] The compounds of the present invention may exist as polymorphs. As used herein “polymorph” refers to crystalline forms having the same chemical composition but different spatial arrangements of the molecules, and/or ions forming the crystal. The present invention provides crystalline forms as a pharmaceutically acceptable form. The

term “pharmaceutically acceptable”, as used herein, refers to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem complications

5 commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

[00339] In one embodiment, a compound of the present invention is in substantially pure form. The term “substantially pure”, as used herein, means a compound having a purity greater than about 90% including greater than 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, and 99 weight %, and also including equal to about 100 weight % of the compound,
10 based on the weight of the compound. The remaining material comprises other form(s) of the compound, and/or reaction impurities and/or processing impurities arising from its preparation. For example, a crystalline form of a compound may be deemed substantially pure in that it has a purity greater than 90 weight %, as measured by means that are at this time known and generally accepted in the art, where the remaining less than 10 weight %
15 of material comprises other form(s) of the compound and/or reaction impurities and/or processing impurities.

[00340] Samples of the crystalline forms may be provided with substantially pure phase homogeneity, indicating the presence of a dominant amount of a single crystalline form and optionally minor amounts of one or more other crystalline forms. The presence
20 of more than one crystalline form in a sample may be determined by techniques such as powder X-ray diffraction (PXRD) or solid state nuclear magnetic resonance spectroscopy (SSNMR). For example, the presence of extra peaks in the comparison of an experimentally measured PXRD pattern with a simulated PXRD pattern may indicate more than one crystalline form in the sample. The simulated PXRD may be calculated
25 from single crystal X-ray data. see Smith, D.K., “*A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns*,” Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, April 1963. Preferably, the crystalline form has substantially pure phase homogeneity as indicated by less than 10%, preferably less than 5 %, and more preferably less than 2 % of the total peak area in the experimentally measured
30 PXRD pattern arising from the extra peaks that are absent from the simulated XRPD pattern. Most preferred is a crystalline form having substantially pure phase homogeneity

with less than 1% of the total peak area in the experimentally measured PXRD pattern arising from the extra peaks that are absent from the simulated PXRD pattern.

[00341] The crystalline forms may be prepared by a variety of methods, including for example, crystallization or recrystallization from a suitable solvent, sublimation, growth
5 from a melt, solid state transformation from another phase, crystallization from a supercritical fluid, and jet spraying. Techniques for crystallization or recrystallization of crystalline forms from a solvent mixture include, for example, evaporation of the solvent, decreasing the temperature of the solvent mixture, crystal seeding a supersaturated solvent mixture of the molecule and/or salt, freeze drying the solvent mixture, and
10 addition of antisolvents (countersolvents) to the solvent mixture. High throughput crystallization techniques may be employed to prepare crystalline forms including polymorphs.

[00342] Crystals of drugs, including polymorphs, methods of preparation, and characterization of drug crystals are discussed in *Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R.
15 Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana, 1999.

[00343] For crystallization techniques that employ solvent, the choice of solvent or solvents is typically dependent upon one or more factors, such as solubility of the compound, crystallization technique, and vapor pressure of the solvent. Combinations of solvents may be employed, for example, the compound may be solubilized into a first
20 solvent to afford a solution, followed by the addition of an antisolvent to decrease the solubility of the compound in the solution and to afford the formation of crystals. An antisolvent is a solvent in which the compound has low solubility. Suitable solvents for preparing crystals include polar and nonpolar solvents.

[00344] In one method to prepare crystals, the compound of the present invention is
25 suspended and/or stirred in a suitable solvent to afford a slurry, which may be heated to promote dissolution. The term “slurry”, as used herein, means a saturated solution of the compound and a solvent at a given temperature. Suitable solvents in this regard include, for example, polar aprotic solvents, and polar protic solvents, and nonpolar solvents, and mixtures of two or more of these.

30 [00345] Suitable polar aprotic solvents include, for example, dichloromethane (CH_2Cl_2 or DCM), tetrahydrofuran (THF), acetone, methyl ethyl ketone (MEK), dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide (DMAC), 1,3-dimethyl-3,4,5,6-

tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (DMPU), 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (DMI), N-methylpyrrolidinone (NMP), formamide, N-methylacetamide, N-methylformamide, acetonitrile (ACN or MeCN), dimethylsulfoxide (DMSO), propionitrile, ethyl formate, methyl acetate (MeOAc), ethyl acetate (EtOAc), isopropyl acetate (IpOAc), butyl acetate (BuOAc), t-butyl acetate, hexachloroacetone, dioxane, sulfolane, N,N-dimethylpropionamide, nitromethane, nitrobenzene and hexamethylphosphoramide.

[00346] Suitable polar protic solvents include, for example, alcohols and glycols, such as H₂O, methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, isopropanol (IPA), 1-butanol (1-BuOH), 2-butanol (2-BuOH), i-butyl alcohol, t-butyl alcohol, 2-nitroethanol, 2-fluoroethanol, 2,2,2-trifluoroethanol, ethylene glycol, 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, diethylene glycol, 1-, 2-, or 3-pentanol, neo-pentyl alcohol, t-pentyl alcohol, diethylene glycol monomethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether, cyclohexanol, benzyl alcohol, phenol, glycerol and methyl t-butyl ether (MTBE).

[00347] Preferred solvents include, for example, acetone, H₂O, CH₂Cl₂, methanol, ethanol, MEK, IPA, and EtOAc.

[00348] Other solvents suitable for the preparation of slurries, in addition to those exemplified above, would be apparent to one skilled in the art, based on the present disclosure.

[00349] Seed crystals may be added to any crystallization mixture to promote crystallization. As will be clear to the skilled artisan, seeding is used as a means of controlling growth of a particular crystalline form or as a means of controlling the particle size distribution of the crystalline product. Accordingly, calculation of the amount of seeds needed depends on the size of the seed available and the desired size of an average product particle as described, for example, in "Programmed cooling of batch crystallizers," J. W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, **1971**, 26, 369-377. In general, seeds of small size are needed to effectively control the growth of crystals in the batch. Seeds of small size may be generated by sieving, milling, or micronizing of larger crystals, or by micro-crystallization of solutions. Care should be taken that milling or micronizing of crystals does not result in any change in crystallinity of the desired crystal form or form conversions (i.e. change to amorphous or to another polymorph).

[00350] A cooled mixture may be filtered under vacuum, and the isolated solids may be washed with a suitable solvent, such as cold recrystallization solvent, and dried under a nitrogen purge to afford the desired crystalline form. The isolated solids may be analyzed by a suitable spectroscopic or analytical technique, such as SSNMR, DSC, 5 PXRD, or the like, to assure formation of the preferred crystalline form of the product. The resulting crystalline form is typically produced in an amount of greater than about 70 weight % isolated yield, but preferably greater than 90 weight % based on the weight of the compound originally employed in the crystallization procedure. The product may be comilled or passed through a mesh screen to delump the product, if necessary.

10 [00351] Crystalline forms may be prepared directly from the reaction medium of the final process step for preparing the compound of the present invention. This may be achieved, for example, by employing in the final process step a solvent or mixture of solvents from which the compound may be crystallized. Alternatively, crystalline forms may be obtained by distillation or solvent addition techniques. Suitable solvents for this 15 purpose include any of those solvents described herein, including protic polar solvents such as alcohols, and aprotic polar solvents such as ketones.

[00352] By way of general guidance, the reaction mixture may be filtered to remove any undesired impurities, inorganic salts, and the like, followed by washing with reaction or crystallization solvent. The resulting solution may be concentrated to remove excess 20 solvent or gaseous constituents. If distillation is employed, the ultimate amount of distillate collected may vary, depending on process factors including, for example, vessel size, stirring capability, and the like, by way of general guidance, the reaction solution may be distilled to about {fraction (1/10)} the original volume before solvent replacement is carried out. The reaction may be sampled and assayed to determine the 25 extent of the reaction and the wt % product in accordance with standard process techniques. If desired, additional reaction solvent may be added or removed to optimize reaction concentration. Preferably, the final concentration is adjusted to about 50 wt % at which point a slurry typically results.

[00353] It may be preferable to add solvents directly to the reaction vessel without 30 distilling the reaction mixture. Preferred solvents for this purpose are those which may ultimately participate in the crystalline lattice as discussed above in connection with solvent exchange. Although the final concentration may vary depending on desired

purity, recovery and the like, the final concentration of the in solution is preferably about 4% to about 7%. The reaction mixture may be stirred following solvent addition and simultaneously warmed. By way of illustration, the reaction mixture may be stirred for about 1 hour while warming to about 70° C. The reaction is preferably filtered hot and washed with either the reaction solvent, the solvent added or a combination thereof. Seed crystals may be added to any crystallization solution to initiate crystallization.

[00354] The various forms described herein may be distinguishable from one another through the use of various analytical techniques known to one of ordinary skill in the art. Such techniques include, but are not limited to, solid state nuclear magnetic resonance (SSNMR) spectroscopy, X-ray powder diffraction (PXRD), differential scanning calorimetry (DSC), and/or thermogravimetric analysis (TGA).

[00355] One of ordinary skill in the art will appreciate that an X-ray diffraction pattern may be obtained with a measurement error that is dependent upon the measurement conditions employed. In particular, it is generally known that intensities in a X-ray diffraction pattern may fluctuate depending upon measurement conditions employed. It should be further understood that relative intensities may also vary depending upon experimental conditions and, accordingly, the exact order of intensity should not be taken into account. Additionally, a measurement error of diffraction angle for a conventional X-ray diffraction pattern is typically about 5% or less, and such degree of measurement error should be taken into account as pertaining to the aforementioned diffraction angles. Consequently, it is to be understood that the crystal forms of the instant invention are not limited to the crystal forms that provide X-ray diffraction patterns completely identical to the X-ray diffraction patterns depicted in the accompanying Figures disclosed herein. Any crystal forms that provide X-ray diffraction patterns substantially identical to those disclosed in the accompanying Figures fall within the scope of the present invention. The ability to ascertain substantial identities of X-ray diffraction patterns is within the purview of one of ordinary skill in the art.

[00356] The crystalline forms of the compound of the present invention may be formulated into pharmaceutical compositions and/or employed in therapeutic and/or prophylactic methods. These methods include, but are not limited to, the administration of the crystalline compound, alone or in combination with one or more other

pharmaceutically active agents, including agents that may be useful in the treatment of the disorders mentioned herein.

[00357] The crystalline forms of the compound of the present invention and pharmaceutical composition thereof may be useful in inhibiting Factor XIa. Accordingly, the present invention provides methods for the treatment and/or prevention of thromboembolic disorders in mammals (i.e., factor XIa-associated disorders). In general, a thromboembolic disorder is a circulatory disease caused by blood clots (i.e., diseases involving fibrin formation, platelet activation, and/or platelet aggregation). The term "thromboembolic disorders" as used herein includes arterial cardiovascular thromboembolic disorders, venous cardiovascular thromboembolic disorders, and thromboembolic disorders in the chambers of the heart. The term "thromboembolic disorders" as used herein also includes specific disorders selected from, but not limited to, unstable angina or other acute coronary syndromes, atrial fibrillation, first or recurrent myocardial infarction, ischemic sudden death, transient ischemic attack, stroke, atherosclerosis, peripheral occlusive arterial disease, venous thrombosis, deep vein thrombosis, thrombophlebitis, arterial embolism, coronary arterial thrombosis, cerebral arterial thrombosis, cerebral embolism, kidney embolism, pulmonary embolism, and thrombosis resulting from (a) prosthetic valves or other implants, (b) indwelling catheters, (c) stents, (d) cardiopulmonary bypass, (e) hemodialysis, or (f) other procedures in which blood is exposed to an artificial surface that promotes thrombosis. It is noted that thrombosis includes occlusion (e.g. after a bypass) and reocclusion (e.g., during or after percutaneous transluminal coronary angioplasty). The thromboembolic disorders may result from conditions including but not limited to atherosclerosis, surgery or surgical complications, prolonged immobilization, arterial fibrillation, congenital thrombophilia, cancer, diabetes, effects of medications or hormones, and complications of pregnancy. The anticoagulant effect of compounds of the present invention is believed to be due to inhibition of factor XIa or thrombin.

[00358] The methods preferably comprise administering to a patient a pharmaceutically effective amount of the novel crystals of the present invention, preferably in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers and/or excipients. The relative proportions of active ingredient and carrier and/or excipient may

be determined, for example, by the solubility and chemical nature of the materials, chosen route of administration and standard pharmaceutical practice.

[00359] The crystalline forms of the compound may be administered to a patient in such oral dosage forms as tablets, capsules (each of which includes sustained release or
5 timed release formulations), pills, powders, granules, elixirs, tinctures, suspensions, syrups, and emulsions. They may also be administered in intravenous (bolus or infusion), intraperitoneal, subcutaneous, or intramuscular form, all using dosage forms well known to those of ordinary skill in the pharmaceutical arts. They may be administered alone, but
10 generally will be administered with a pharmaceutical carrier selected on the basis of the chosen route of administration and standard pharmaceutical practice.

[00360] The dosage regimen for the crystalline forms of the compound will, of course, vary depending upon known factors, such as the pharmacodynamic characteristics of the particular agent and its mode and route of administration; the species, age, sex, health, medical condition, and weight of the recipient; the nature and extent of the symptoms; the
15 kind of concurrent treatment; the frequency of treatment; the route of administration, the renal and hepatic function of the patient, and the effect desired. A physician or veterinarian can determine and prescribe the effective amount of the drug required to prevent, counter, or arrest the progress of the thromboembolic disorder. Obviously, several unit dosage forms may be administered at about the same time. The dosage of the
20 crystalline form of the compound that will be most suitable for prophylaxis or treatment may vary with the form of administration, the particular crystalline form of the compound chosen and the physiological characteristics of the particular patient under treatment. Broadly, small dosages may be used initially and, if necessary, increased by small increments until the desired effect under the circumstances is reached.

[00361] By way of general guidance, in the adult, suitable doses may range from about 0.001 to about 1000 mg/Kg body weight, and all combinations and subcombinations of ranges and specific doses therein. Preferred doses may be from about 0.01 to about 100 mg/kg body weight per day by inhalation, preferably 0.1 to 70, more preferably 0.5 to 20 mg/Kg body weight per day by oral administration, and from about 0.01 to about 50,
25 preferably 0.01 to 10 mg/Kg body weight per day by intravenous administration. In each particular case, the doses may be determined in accordance with the factors distinctive to the subject to be treated, such as age, weight, general state of health and other

characteristics which can influence the efficacy of the medicinal product. The crystalline forms of the compound may be administered in a single daily dose, or the total daily dosage may be administered in divided doses of two, three, or four times daily.

[00362] For oral administration in solid form such as a tablet or capsule, the crystalline forms of the compound can be combined with a non-toxic, pharmaceutically acceptable inert carrier, such as lactose, starch, sucrose, glucose, methylcellulose, magnesium stearate, dicalcium phosphate, calcium sulfate, mannitol, sorbitol and the like.

[00363] Preferably, in addition to the active ingredient, solid dosage forms may contain a number of additional ingredients referred to herein as "excipients". These excipients include among others diluents, binders, lubricants, glidants and disintegrants. Coloring agents may also be incorporated. "Diluents", as used herein, are agents which impart bulk to the formulation to make a tablet a practical size for compression. Examples of diluents are lactose and cellulose. "Binders", as used herein, are agents used to impart cohesive qualities to the powdered material to help ensure the tablet will remain intact after compression, as well as improving the free-flowing qualities of the powder. Examples of typical binders are lactose, starch and various sugars. "Lubricants", as used herein, have several functions including preventing the adhesion of the tablets to the compression equipment and improving the flow of the granulation prior to compression or encapsulation. Lubricants are in most cases hydrophobic materials. Excessive use of lubricants is undesired, however, as it may result in a formulation with reduced disintegration and/or delayed dissolution of the drug substance. "Glidants", as used herein, refer to substances which may improve the flow characteristics of the granulation material. Examples of glidants include talc and colloidal silicon dioxide.

"Disintegrants", as used herein, are substances or a mixture of substances added to a formulation to facilitate the breakup or disintegration of the solid dosage form after administration. Materials that may serve as disintegrants include starches, clays, celluloses, algin, gums and cross-linked polymers. A group of disintegrants referred to as "super-disintegrants" generally are used at a low level in the solid dosage form, typically 1% to 10% by weight relative to the total weight of the dosage unit. Croscarmellose, crospovidone and sodium starch glycolate represent examples of a cross-linked cellulose, a cross-linked polymer and a cross-linked starch, respectively. Sodium

starch glycolate swells seven- to twelve-fold in less than 30 seconds effectively disintegrating the granulations that contain it.

[00364] The disintegrant preferably used in the present invention is selected from the group comprising modified starches, croscarmallose sodium, carboxymethylcellulose calcium and crospovidone. A more preferred disintegrant in the present invention is a modified starch such as sodium starch glycolate.

[00365] Preferred carriers include capsules or compressed tablets which contain the solid pharmaceutical dosage forms described herein. Preferred capsule or compressed tablet forms generally comprise a therapeutically effective amount of the crystalline forms of the compound and one or more disintegrants in an amount greater than about 10% by weight relative to the total weight of the contents of the capsule or the total weight of the tablet.

[00366] Preferred capsule formulations may contain the crystalline forms of the compound in an amount from about 5 to about 1000 mg per capsule. Preferred compressed tablet formulations contain the crystalline forms of the compound in an amount from about 5 mg to about 800 mg per tablet. More preferred formulations contain about 50 to about 200 mg per capsule or compressed tablet. Preferably, the capsule or compressed tablet pharmaceutical dosage form comprises a therapeutically effective amount of the crystalline forms; a surfactant; a disintegrant; a binder; a lubricant; and optionally additional pharmaceutically acceptable excipients such as diluents, glidants and the like; wherein the disintegrant is selected from modified starches; croscarmallose sodium, carboxymethylcellulose calcium and crospovidone.

[00367] For oral administration in liquid form, the crystalline forms of the compound can be combined with any oral, non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water and the like. The liquid composition may contain a sweetening agent which to make the compositions more palatable. The sweetening agent can be selected from a sugar such as sucrose, mannitol, sorbitol, xylitol, lactose, etc. or a sugar substitute such as cyclamate, saccharin, aspartame, etc. If sugar substitutes are selected as the sweetening agent the amount employed in the compositions of the invention will be substantially less than if sugars are employed. Taking this into account, the amount of sweetening agent may range from about 0.1 to about 50% by weight, and

all combinations and subcombinations of ranges and specific amounts therein. Preferred amounts range from about 0.5 to about 30% by weight.

[00368] The more preferred sweetening agents are the sugars and particularly sucrose. The particle size of the powdered sucrose used has been found to have a significant
5 influence in the physical appearance of the finished composition and its ultimate acceptance for taste. The preferred particle size of the sucrose component when used is in the range of from 200 to less than 325 mesh US Standard Screen, and all combinations and subcombinations of ranges and specific particle sizes therein.

[00369] Sterile injectable solutions may be prepared by incorporating the crystalline
10 forms of the compound in the required amounts, in the appropriate solvent, with various of the other ingredients enumerated herein, as required, followed by filtered sterilization. Generally, dispersions may be prepared by incorporating the sterilized active ingredient into a sterile vehicle which contains the dispersion medium and any other required ingredients. In the case of sterile powders for the preparation of sterile injectable
15 solutions, the preferred methods of preparation may include vacuum drying and the freeze drying technique which may yield a powder of the active ingredient, plus any additional desired ingredient from the previously sterile-filtered solution thereof.

[00370] As would be apparent to a person of ordinary skill in the art, once armed with the teachings of the present disclosure, when dissolved, a crystalline compound loses its
20 crystalline structure, and is therefore considered to be a solution of the compound. All forms of the present invention, however, may be used for the preparation of liquid formulations in which the compound may be, for example, dissolved or suspended. In addition, the crystalline forms of the compound may be incorporated into solid formulations.

[00371] The liquid compositions may also contain other components routinely utilized
25 in formulating pharmaceutical compositions. One example of such components is lecithin. Its use in compositions of the invention as an emulsifying agent in the range of from 0.05 to 1% by weight, and all combinations and subcombinations of ranges and specific amounts therein. More preferably, emulsifying agents may be employed in an
30 amount of from about 0.1 to about 0.5% by weight. Other examples of components that may be used are antimicrobial preservatives, such as benzoic acid or parabens;

suspending agents, such as colloidal silicon dioxide; antioxidants; topical oral anesthetics; flavoring agents; and colorants.

[00372] The selection of such optional components and their level of use in the compositions of the invention is within the level of skill in the art and will be even better appreciated from the working examples provided hereinafter.

[00373] The crystalline forms of the compound may also be coupled with soluble polymers as targetable drug carriers. Such polymers can include polyvinylpyrrolidone pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamide-phenol, polyhydroxyethyl-aspartamidephenol or polyethylene oxide-polylysine substituted with palmitoyl residues. Furthermore, the crystalline compound may be coupled to a class of biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug, for example, polylactic acid, polyglycolic acid, copolymers of polylactic and polyglycolic acid, polyepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacrylates and crosslinked or amphipathic block copolymers of hydrogels.

[00374] Gelatin capsules of the crystalline forms of the compound may contain the crystalline compound and the liquid or solid compositions described herein. Gelatin capsules may also contain powdered carriers such as lactose, starch, cellulose derivatives, magnesium stearate, stearic acid and the like. Similar diluents can be used to make compressed tablets. Both tablets and capsules can be manufactured as sustained release products to provide for continuous release of medication over a period of hours. Tablets can be sugar coated or film coated to mask any unpleasant taste and to protect the tablet from the atmosphere or enteric coated for selective disintegration in the gastrointestinal track.

[00375] In general, water, a suitable oil, saline, aqueous dextrose (glucose), and related sugar solutions and glycols, such as propylene glycol or polyethylene glycols are suitable carriers for parenteral solutions. Solutions for parenteral solutions are prepared by dissolving the crystalline compound in the carrier and, if necessary, adding buffering substances. Anti-oxidizing agents such as sodium bisulfite, sodium sulfite, or ascorbic acid either alone or combined, are suitable stabilizing agents. Citric acid and its salts and sodium EDTA may also be employed. Parenteral solutions may also contain preservatives, such as benzalkonium chloride, methyl- or propyl-paraben and chlorobutanol.

[00376] Suitable pharmaceutical carriers are described in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., the disclosures of which are hereby incorporated herein by reference, in their entirety. Useful pharmaceutical dosage-forms for administration of the compounds of this invention can be illustrated as follows:

5

Capsules

[00377] A large number of unit capsules can be prepared by filling standard two-piece hard gelatin capsules each with 100 mg of powdered active ingredient (i.e., Factor XIa inhibitor), 150 mg of lactose, 50 mg of cellulose, and 6 mg magnesium stearate.

10

Soft Gelatin Capsules

[00378] A mixture of active ingredient in a digestible oil such as soybean oil, cottonseed oil or olive oil can be prepared and injected by means of a positive displacement pump into gelatin to form soft gelatin capsules containing 100 mg of the active ingredient. The capsules should then be washed and dried.

15

Tablets

[00379] A large number of tablets can be prepared by conventional procedures so that the dosage unit is 100 mg of active ingredient, 0.2 mg of colloidal silicon dioxide, 5 mg of magnesium stearate, 275 mg of microcrystalline cellulose, 11 mg of starch and 98.8 mg of lactose. Appropriate coatings may be applied to increase palatability or delay absorption.

20

Suspension

[00380] An aqueous suspension can be prepared for oral administration so that each 5 mL contain 25 mg of finely divided active ingredient, 200 mg of sodium carboxymethyl cellulose, 5 mg of sodium benzoate, 1.0 g of sorbitol solution, U.S.P., and 0.025 mg of vanillin.

25

Injectable

[00381] A parenteral composition suitable for administration by injection can be prepared by stirring 1.5% by weight of active ingredient in 10% by volume propylene glycol and water. The solution is sterilized by commonly used techniques.

5

Nasal Spray

[00382] An aqueous solution is prepared such that each 1 mL contains 10 mg of active ingredient, 1.8 mg methylparaben, 0.2 mg propylparaben and 10 mg methylcellulose. The solution is dispensed into 1 mL vials.

10

Lung Inhaler

[00383] A homogeneous mixture of the active ingredient in polysorbate 80 is prepared such that the final concentration of the active ingredient will be 10 mg per container and the final concentration of polysorbate 80 in the container will be 1% by weight. The mixture is dispensed into each can, the valves are crimped onto the can and the required amount of dichlorotetrafluoroethane is added under pressure.

15

[00384] The preferred crystalline form of the compound may serve as component (a) of this invention and can independently be in any dosage form, such as those described above, and can also be administered in various combinations, as described above. In the following description component (b) is to be understood to represent one or more agents as described herein suitable for combination therapy.

20

[00385] Thus, the crystalline forms of the compound may be used alone or in combination with other diagnostic, anticoagulant, antiplatelet, fibrinolytic, antithrombotic, and/or profibrinolytic agents. For example, adjunctive administration of Factor XIa inhibitors with standard heparin, low molecular weight heparin, direct thrombin inhibitors (i.e. hirudin), aspirin, fibrinogen receptor antagonists, streptokinase, urokinase and/or tissue plasminogen activator may result in improved antithrombotic or thrombolytic efficacy or efficiency. The crystals described herein may be administered to treat thrombotic complications in a variety of animals, such as primates, including humans, sheep, horses, cattle, pigs, dogs, rats and mice. Inhibition of Factor XIa may be useful not only in the anticoagulant therapy of individuals having thrombotic conditions, but also when inhibition of blood coagulation may be required, such as to prevent

25

30

coagulation of stored whole blood and to prevent coagulation in other biological samples for testing or storage. Thus, any Factor XIa inhibitor, including the crystalline forms of the compound as described herein, can be added to or contacted with any medium containing or suspected of containing Factor XIa and in which it may be desired to inhibit blood coagulation.

[00386] The crystalline forms of the compound may be used in combination with any antihypertensive agent or cholesterol or lipid regulating agent, or concurrently in the treatment of restenosis, atherosclerosis or high blood pressure. Some examples of agents that may be useful in combination with a novel form of the compound according to the present invention in the treatment of high blood pressure include, for example, compounds of the following classes: beta-blockers, ACE inhibitors, calcium channel antagonists and alpha-receptor antagonists. Some examples of agents that may be useful in combination with a compound according to the invention in the treatment of elevated cholesterol levels or dysregulated lipid levels include compounds known to be HMGCoA reductase inhibitors, or compounds of the fibrate class.

[00387] Accordingly, components (a) and (b) of the present invention may be formulated together, in a single dosage unit (that is, combined together in one capsule, tablet, powder, or liquid, etc.) as a combination product. When component (a) and (b) are not formulated together in a single dosage unit, the component (a) may be administered at the same time as component (b) or in any order; for example component (a) of this invention may be administered first, followed by administration of component (b), or they may be administered in the reverse order. If component (b) contains more than one agent, these agents may be administered together or in any order. When not administered at the same time, preferably the administration of component (a) and (b) occurs less than about one hour apart. Preferably, the route of administration of component (a) and (b) is oral. Although it may be preferable that component (a) and component (b) both be administered by the same route (that is, for example, both orally) or dosage form, if desired, they may each be administered by different routes (that is, for example, one component of the combination product may be administered orally, and another component may be administered intravenously) or dosage forms.

[00388] Pharmaceutical kits which may be useful for the treatment of various disorders, and which comprise a therapeutically effective amount of a pharmaceutical

composition comprising a novel form of the compound in one or more sterile containers, are also within the ambit of the present invention. The kits may further comprise conventional pharmaceutical kit components which will be readily apparent to those skilled in the art, once armed with the present disclosure. Sterilization of the container
5 may be carried out using conventional sterilization methodology well known to those skilled in the art.

Example 271:

Preparation of Single Crystal Forms H.5-1 and HCl:SA-1

10 [00389] 271A: Single Crystal X-Ray Measurement of Forms H.5-1 and HCl:SA-1

[00390] Single crystal X-ray data were collected on a Bruker AXS APEX II diffractometer with MicroStarH generator using Cu K α radiation ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$).

Indexing and processing of the measured X-ray intensity data were carried out with the APEX2 software suite (Bruker AXS, Inc., Madison, Wisconsin, USA). The structure was
15 solved by direct methods and refined on the basis of observed reflections using SHELXTL crystallographic package (Bruker AXS, Inc., Madison, Wisconsin, USA). The derived atomic parameters (coordinates and temperature factors) were refined through full matrix least-squares. The function minimized in the refinements was $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R is defined as $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$, while $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$, where w is
20 an appropriate weighting function based on errors in the observed intensities. Difference Fourier maps were examined at all stages of refinement. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal displacement parameters. Hydrogen atoms were calculated from an idealized geometry with standard bond lengths and angles and refined using a riding model.

25 [00391] 271B: Preparation of Single Crystal Form H.5-1

[00392] Crystal form H.5-1 (hemi-hydrate) was prepared by adding 3 mg of (S,E)-4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid to 0.7 mL
30 of ethyl acetate and methanol solution (1:1). Yellow prism shaped crystals were obtained after one day of slow evaporation of solution at room temperature.

Crystal Structure Data:

Unit cell dimensions:

$$a = 13.6547(3) \text{ \AA}$$

$$b = 18.7590(3) \text{ \AA}$$

$$c = 24.7370(5) \text{ \AA}$$

$$5 \quad \alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

$$\text{Volume} = 6336.3(2) \text{ \AA}^3$$

Crystal system: Orthorhombic

$$10 \quad \text{Space group: } I2(1)2(1)2(1)$$

Molecules/asymmetric unit: 1

$$\text{Density (calculated)} = 1.401 \text{ Mg/m}^3$$

Measurement of the crystalline form is at a temperature of about 23°C.

- 15 Table 20. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for Compound (I) H.5-1.

		x	y	z	U(eq)*
20	Cl(1)	1142(1)	8638(1)	1383(1)	89(1)
	F(1)	1133(2)	7271(1)	862(1)	67(1)
	O(1)	1102(2)	5533(1)	-724(1)	52(1)
	O(2)	-779(1)	4373(1)	15(1)	48(1)
	O(3)	-4534(2)	4606(1)	-1807(1)	62(1)
25	O(4)	-3952(2)	3964(2)	-2477(1)	109(1)
	O(5)	3532(2)	3748(1)	1408(1)	63(1)
	N(1)	1127(2)	8164(1)	-968(1)	56(1)
	N(2)	1654(2)	7703(2)	-1270(1)	73(1)
	N(3)	1416(3)	7825(2)	-1768(2)	91(1)
30	N(4)	759(3)	8363(2)	-1810(1)	97(1)
	N(5)	1100(2)	5019(1)	102(1)	35(1)
	N(6)	-311(2)	4095(1)	-837(1)	46(1)
	N(7)	2057(2)	3304(1)	1616(1)	43(1)
	N(8)	2218(2)	3810(1)	2664(1)	57(1)
35	C(1)	1203(2)	8493(2)	699(1)	57(1)

	C(2)	1257(2)	9049(2)	342(2)	59(1)
	C(3)	1267(2)	8920(2)	-203(2)	54(1)
	C(4)	1218(2)	8232(2)	-398(1)	46(1)
	C(5)	1210(2)	7639(1)	-54(1)	41(1)
5	C(6)	1193(2)	7804(2)	496(1)	49(1)
	C(7)	593(3)	8565(2)	-1310(2)	81(1)
	C(8)	1150(2)	6900(1)	-250(1)	42(1)
	C(9)	1279(2)	6305(1)	22(1)	45(1)
	C(10)	1151(2)	5598(1)	-230(1)	38(1)
10	C(11)	947(2)	4321(1)	-154(1)	33(1)
	C(12)	1229(2)	3707(1)	214(1)	36(1)
	C(13)	1543(2)	3812(1)	746(1)	35(1)
	C(14)	1604(2)	4554(1)	977(1)	38(1)
	C(15)	912(2)	5043(1)	686(1)	39(1)
15	C(16)	1171(2)	3021(1)	5(1)	50(1)
	C(17)	1412(2)	2438(2)	321(1)	59(1)
	C(18)	1711(2)	2537(2)	845(1)	55(1)
	C(19)	1785(2)	3214(1)	1053(1)	41(1)
	C(20)	-134(2)	4263(1)	-318(1)	35(1)
20	C(21)	-1221(2)	4098(2)	-1108(1)	42(1)
	C(22)	-1223(3)	3919(2)	-1650(1)	76(1)
	C(23)	-2072(3)	3948(2)	-1947(1)	78(1)
	C(24)	-2943(2)	4163(2)	-1711(1)	47(1)
	C(25)	-2940(2)	4313(1)	-1170(1)	40(1)
25	C(26)	-2096(2)	4271(1)	-864(1)	42(1)
	C(27)	-3846(3)	4228(2)	-2041(1)	57(1)
	C(28)	2912(2)	3605(2)	1747(1)	45(1)
	C(29)	3099(2)	3770(2)	2335(1)	56(1)
	C(30)	1304(2)	3112(2)	2016(1)	59(1)
30	C(31)	1666(3)	3151(2)	2584(1)	67(1)
	C(32)	2477(4)	3923(2)	3236(1)	90(1)
	O(1S)	1006(2)	5000	2500	50(1)

* U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

[00394] Crystal form HCl:SA-1(solvated mono-HCl salt) was prepared by adding 2 mg of Compound (I) to 0.7 mL of methanol, 2-butanone and butyl acetate solution (2:1:1). Yellow prism shaped crystals were obtained after one day of slow evaporation of solution at room temperature.

5

Crystal Structure Data:

Unit cell dimensions:

a = 8.3746(2) Å

b = 20.2236(5) Å

10 c = 21.3099(6) Å

$\alpha = 90^\circ$

$\beta = 90^\circ$

$\gamma = 90^\circ$

Volume = 3609.14(16) Å³

15 Crystal system: Orthorhombic

Space group: P2(1)2(1)2(1)

Molecules/asymmetric unit: 1

Density (calculated) = 1.368 Mg/m³

wherein measurement of the crystalline form is at a temperature of about 23°C.

20

Table 21. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² $\times 10^3$) for Compound (I) HCl:SA-1

	x	y	z	U(eq)*
25 Cl(2)	4183(3)	7590(1)	7388(1)	73(1)
C(1)	5350(8)	5357(3)	-5(3)	58(2)
C(2)	5189(9)	5113(3)	606(3)	62(2)
C(3)	6122(9)	4563(3)	743(3)	62(2)
30 C(4)	7131(8)	4259(3)	322(4)	63(2)
C(5)	7186(9)	4508(4)	-278(4)	71(2)
C(6)	6312(9)	5055(4)	-435(3)	72(2)
C(7)	3624(12)	6026(4)	-680(4)	87(2)
C(8)	4120(11)	5408(4)	1083(3)	76(2)

	C(9)	3311(10)	5137(4)	1500(4)	78(2)
	C(10)	2308(8)	5511(3)	1938(3)	57(2)
	C(11)	481(11)	4538(3)	1991(4)	79(2)
	C(12)	-331(9)	4186(3)	2541(4)	71(2)
5	C(13)	-1725(8)	4599(3)	2754(3)	56(2)
	C(14)	-1568(8)	5294(3)	2755(3)	51(2)
	C(15)	41(8)	5604(3)	2612(3)	50(2)
	C(16)	-3161(9)	4326(3)	2946(3)	59(2)
	C(17)	-4444(9)	4719(4)	3106(3)	69(2)
10	C(18)	-4286(9)	5400(4)	3088(4)	70(2)
	C(19)	-2842(8)	5689(3)	2911(3)	60(2)
	C(20)	938(8)	5679(3)	3244(3)	54(2)
	C(21)	971(8)	6440(3)	4151(3)	53(2)
	C(22)	2064(8)	6122(3)	4526(3)	61(2)
15	C(23)	2282(8)	6336(4)	5147(3)	62(2)
	C(24)	1416(8)	6856(3)	5378(3)	54(2)
	C(25)	315(9)	7169(3)	4999(3)	64(2)
	C(26)	103(9)	6969(3)	4387(3)	62(2)
	C(27)	1629(9)	7122(4)	6032(3)	67(2)
20	C(28)	-4232(14)	3275(4)	2493(4)	101(3)
	C(29)	-3869(13)	2532(4)	2464(4)	96(3)
	C(30)	-2699(9)	2550(3)	3483(3)	66(2)
	C(31)	-2625(9)	3285(3)	3458(3)	60(2)
	C(32)	-5588(10)	2286(4)	3384(5)	102(3)
25	Cl(1)	8255(3)	3595(1)	563(1)	95(1)
	F(1)	6062(6)	4310(2)	1340(2)	93(1)
	N(1)	4510(8)	5920(3)	-180(3)	71(2)
	N(2)	4579(11)	6492(3)	148(3)	96(2)
	N(3)	3701(14)	6911(4)	-149(5)	123(3)
30	N(4)	3089(12)	6638(4)	-679(4)	116(3)
	N(5)	1037(7)	5207(2)	2179(2)	58(1)
	N(6)	645(7)	6263(2)	3524(2)	58(1)
	N(7)	-3312(7)	3606(2)	2977(3)	60(1)
	N(8)	-3972(7)	2250(3)	3097(3)	68(2)
35	O(1)	2620(6)	6081(2)	2096(2)	70(1)
	O(2)	1744(6)	5235(2)	3465(2)	63(1)
	O(3)	971(7)	7602(3)	6233(2)	91(2)

	O(4)	2705(7)	6777(2)	6357(2)	81(2)
	O(5)	-1867(7)	3575(2)	3864(3)	80(2)
	O(1S)	8222(7)	5981(2)	1227(2)	70(1)
	O(2S)	489(6)	5435(3)	69(3)	103(2)
5	O(3SB)	9450(30)	6486(13)	631(17)	126(8)
	O(3SA)	9170(30)	6463(11)	1022(13)	136(7)
	O(3SC)	9560(30)	6237(13)	140(14)	137(8)

* U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

10

Example 272:

[00395] 272A: Preparation of Form HCl:SA-1

[00396] In a reactor, 415 g of dried crude Compound (I) was dissolved in 9.0 kg of a
 15 solution of 200 Proof Ethanol and purified water (70:30). The batch was heated to 66 °C
 and polish filtered into another reactor. 708 g of the Ethanol/water solution was used to
 rinse the first reactor and transferred through the filter into the reactor containing the
 solution mixture. The temperature of the batch was lowered to 50 °C and 2.24 g of
 Compound (I) was added in one portion. After 30 minutes the batch was cooled to 0 °C
 20 over 4 h and allowed to age at that temperature for 60 minutes. The temperature of the
 batch was then increased to 50 °C over a 2 h period and held for an additional 30
 minutes. Again, the batch temperature was then reduced to 0 °C over 4 h and 2.9 L of
 200 Proof ethanol was added to the batch. The slurry was filtered at 0 °C and the wet
 cake was washed twice with 0.9 L of 200 Proof ethanol. The wet cake was dried in a
 25 vacuum oven at 40 °C for a minimum of 12 h and until the ethanol content is <6.6 weight
 percent. The obtained crystal was subjected to PXRD (GADDS-NB), hybrid PXRD
 (from isostructural analog), DSC and TGA analyses and the results are shown in Figures
 1, 4, and 7.

[00397] PXRD data were obtained using a Bruker C2 GADDS. The radiation was Cu
 30 $K\alpha$ (40 KV, 40mA). The sample-detector distance was 15 cm. Powder samples were
 placed in sealed glass capillaries of 1mm or less in diameter; the capillary was rotated
 during data collection. Data were collected approximately for $2 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ with a sample
 exposure time of at least 1000 seconds. The resulting two-dimensional diffraction arcs

were integrated to create a traditional 1-dimensional PXRD pattern with a step size of 0.05 degrees 2θ in the approximate range of 2 to 35 degrees 2θ .

[00398] "Hybrid" simulated powder X-ray patterns were generated as described in the literature (Yin. S.; Scaringe, R. P.; DiMarco, J.; Galella, M. and Gougoutas, J. Z.,

- 5 *American Pharmaceutical Review*, 2003, 6,2, 80). The room temperature cell parameters were obtained by performing a cell refinement using the CellRefine.xls program. Input to the program includes the 2-theta position of ca. 10 reflections, obtained from the experimental room temperature powder pattern; the corresponding Miller indices, *hkl*, were assigned based on the single-crystal data collected for an isostructural analog. A
- 10 crystal structure for the molecule of interest was generated in a two step process: (1) by replacing the analog molecule in the experimental analog crystal structure with the molecule of interest. This step fixes the orientation and position of the molecule of interest in the unit cell of the analog compound; (2) Inserting the molecule of interest into the room temperature cell obtained from the experimental PXRD of the molecule of
- 15 interest, as described above. In this step, the molecules are inserted in a manner that retains the size and shape of the molecule and the position of the molecules with respect to the cell origin, but, allows intermolecular distances to expand/contract with the cell. A new (hybrid) PXRD was calculated (by either of the software programs, Alex or LatticeView) based on the crystal structure generated as described above.

20

DSC (open pan)

[00399] DSC experiments were performed in a TA INSTRUMENTS® model Q2000, Q1000 or 2920. The sample (about 2-10 mg) was weighed in an aluminum pan and recorded accurately recorded to a hundredth of a milligram, and transferred to the DSC.

- 25 The instrument was purged with nitrogen gas at 50mL/min. Data were collected between room temperature and 300 °C at 10 °C/min heating rate. The plot was made with the endothermic peaks pointing down.

TGA (open pan)

- 30 [00400] TGA experiments were performed in a TA INSTRUMENTS® model Q5000, Q500 or 2950. The sample (about 4-30 mg) was placed in a platinum pan previously tared. The weight of the sample was measured accurately and recorded to a thousandth of

a milligram by the instrument. The furnace was purged with nitrogen gas at 100 mL/min. Data were collected between room temperature and 300 °C at 10 °C/min heating rate.

Example 273:

5 [00401] 273A: Preparation of Form H.5-1

[00402] 60 g of dried crude Compound (I) was dissolved in 240 mL of 200 Proof ethanol (4 mL/g) at room temperature. In one portion, 13.25 mL of triethylamine (1.1 equiv) was added and the reaction mixture was aged for a minimum of 3 h. The solution was cooled to 0 °C and remained at that temperature for a minimum of 30 min. The
10 slurry was filtered and the solids were washed with 30 mL of 200 Proof ethanol (0.5 mL/g). The wet cake was dissolved in 600 mL of purified water (10 mL/g) and stirred for a minimum of 30 min at room temperature. The slurry was filtered and the solids were washed with 120 mL of purified water (2 mL/g) and then 180 mL of purified water (3 mL/g). The wet cake was dried at 45 °C under vacuum for a minimum of 12 h. The
15 obtained crystal was subjected to further analyses and the results are shown in Figures 2, 6, and 9.

Example 274:

[00403] 274A: Preparation of Form P13

20 [00404] A slurry of 6.8 g of Example 271 in 33 mL of methanol (4.9 mL/g) and 102 mL of dichlormethane (15 mL/g) was heated to 40 °C and became a homogeneous solution. Atmospheric distillation with constant volume addition of dichloromethane (136 mL) was performed over the next hour with batch temperature maintained at 40 °C. The batch was cooled to 15 °C, and a solvent swap from dichloromethane/methanol
25 solution to ethyl acetate at constant volume was initiated under reduced pressure (150 mmHg). The batch temperature was raised to 37 °C, 400 mL of ethyl acetate was used to complete the solvent swap with a remainder of 136 mL of ethyl acetate in the reactor. The batch was cooled to 20 °C and allowed to age for 12 h. The slurry was filtered and the resulting wet cake was dried at 50 °C under reduced pressure for 6 h. The dried
30 material was subjected to PXRD, Solid-State Nuclear Magnetic Resonance (SSNMR) and the results are shown in Figures 3, 5, 8, 10, and 11.

[00405] Carbon cross polarization magic angle spinning (CPMAS) solid state NMR experiments were conducted on a Bruker AV III instrument operating at a proton frequency of 400.1 MHz. Solid samples were spun at 13 KHz in a 4 mm ZrO₂ rotor. The contact time was 3 miliseconds and was ramped on the proton channel from 50 to 100%.(A.E. Bennett et al, *J. Chem. Phys.*,1995, 103, 6951),(G. Metz, X. Wu and S.O. Smith, *J. Magn. Reson. A.*, 1994, 110, 219-227). The relaxation delay was maintained at 20 seconds. Proton decoupling was applied using a TPPM sequence with a 4 microsecond pulse (62.5KHz nominal band width). The spectral sweep width was 300 ppm centered at 100 ppm. 4096 data points were acquired and zero filled to 8192 prior to apodization with 20 Hz line broadening. Typically 2096 free induction decays were coadded. The spectra were referenced indirectly to TMS using 3-methylglutaric acid (D. Barich, E. Gorman, M. Zell, and E. Munson, *Solid State Nuc. Mag. Res.*, 2006, 30, 125-129). Approximately 70 mg of sample was used for each experiment.

[00406] Fluorine magic angle spinning (MAS) solid state and cross polarization magic angle spinning (CPMAS) solid state NMR experiments were conducted on a Bruker AV III instrument operating at a proton frequency of 400.1 MHz. Solid samples were spun at 11, 12 and 13 KHz in a 4 mm ZrO₂ rotor. Data collected at 13KHz is reported. The relaxation delay was maintained at 30 seconds for the MAS and 5 seconds for the CPMAS experiments. Proton decoupling was applied to the CPMAS experiments using a TPPM sequence with a 4 microsecond pulse (62.5KHz nominal band width). The spectral sweep width was 500 ppm centered at -100 ppm. 4096 data points were acquired and zero filled to 8192 prior to apodization with 20 Hz line broadening. Typically 256 free induction decays were coadded. The spectra were referenced indirectly to CCl₃F using PTFE (at -122 ppm).

[00407] Various crystalline forms of (S,E)-4-(2-(3-(3-chloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)acryloyl)-5-(4-methyl-2-oxopiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamido)benzoic acid and its solvates were prepared and their characteristic peak positions are tabulated in Table 22. The unit cell data and other properties for these examples are tabulated in Tables 23-25. The unit cell parameters were obtained from single crystal X-ray crystallographic analysis. A detailed account of unit cells can be

found in Chapter 3 of Stout & Jensen, “*X-Ray Structure Determination: A Practical Guide*”, (MacMillian, 1968).

- 5 Table 22. Characteristic diffraction peak positions (degrees $2\theta \pm 0.1$) @ RT, based on a high quality pattern collected with a diffractometer (CuK α) with a spinning capillary with 2θ calibrated with a NIST other suitable standard.

HCl:SA-1	Free Base H.5-1	Free Base P13
6.0	5.9	8.4
8.3	7.2	8.9
8.7	12.0	12.7
12.3	15.7	17.9
16.2	17.2	
16.7	18.9	
17.5	20.3	
19.9	24.2	
20.4	26.1	

- 10 Table 23. Cell Parameters for Single crystal (input) and hybrid (refined) for Form HCl: SA-1

Cell Parameter	Input	Refined
a (Å)	8.3746	8.2562
b (Å)	20.2236	20.2918
c (Å)	21.3099	21.2423
α °	90	90
β °	90	90
γ °	90	90
Volume (Å ³)	3609.14	3558.77

- 15 Table 24. Carbon Chemical Shifts (referenced to external TMS) for P13

No.	(ppm)
1	23.8
2	24.8
20 3	41.1
4	43.0
5	45.1
6	45.9
7	48.5
25 8	49.0
9	51.0
10	52.4
11	56.8

	12	57.6
	13	58.6
	14	61.7
	15	118.1
5	16	121.7
	17	122.0
	18	122.5
	19	123.0
	20	124.2
10	21	126.1
	22	127.1
	23	127.9
	24	129.0
	25	129.9
15	26	130.5
	27	130.6
	28	131.8
	29	132.6
	30	133.3
20	31	135.0
	32	139.9
	33	140.4
	34	143.6
	35	146.1
25	36	147.3
	37	156.6
	38	157.9
	39	159.2
	40	160.4
30	41	165.7
	42	166.3
	43	168.7
	44	169.7
	45	171.4
35		

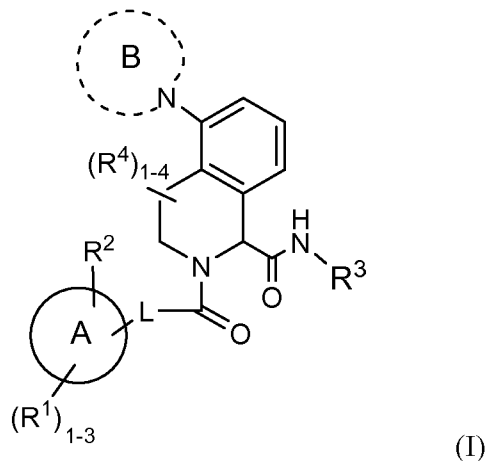
Table 25. F-19 Chemical Shifts (referenced to external CCl₃F) for P13

	No.	(ppm)
40	1	-109.8
	2	-106.3

[00408] Numerous modifications and variations of the present invention are possible in light of the above teachings. It is therefore to be understood that within the scope of the appended claims, the invention may be practiced otherwise than as specifically described herein.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound according to formula (I):



or a stereoisomer, tautomer, pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

ring A is C₃₋₆ carbocycle;

ring B is 4- to 7-membered heterocycle containing carbon atoms and 0-3 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, NR⁶, O, and S(O)_p; optionally, ring B forms a fused ring or spiro ring with a 4- to 7-membered heterocycle containing carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of NR⁶, O, and S(O)_p; ring B, including the fused ring or spiro ring is substituted with 1-3 R⁵;

L is selected from the group consisting of: -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰-, -C≡C-, -CHR¹⁰NH-, -NHCHR¹⁰-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SO₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -NHCH₂-, and -CH₂NH-;

R¹, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, OH, SH, CHF₂, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, COC₁₋₄ alkyl, CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄ alkyl), -NHCO(C₁₋₄ alkyl), -NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), -NHSO₂(C₁₋₄ alkyl), and -SO₂NH₂, and -C(=NH)NH₂;

R² is selected from the group consisting of: H, halo, CN, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₆haloalkyl, C₁₋₆haloalkoxy, CO(C₁₋₄ alkyl), CONH₂, CO₂H, CH₂NH₂, and a 5- to 7-membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-4

heteroatoms selected from N, NR^c, O, and S(O)_p, wherein said heterocycle is substituted with 0-2 R^{2a};

R^{2a}, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, C₁₋₄ alkyl, -CH₂OH, C₁₋₄ alkoxy, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), CO(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂OC₁₋₄alkyl, -CH₂NH₂-, CONH(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -SO₂(C₁₋₄ alkyl), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄ alkyl), and -SO₂N(C₁₋₄ alkyl)₂;

R³ is selected from the group consisting of: C₁₋₆ alkyl substituted with 1-3 R^{3a}, -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ carbocycle substituted with 0-3 R^{3a} or -(CH₂)_n-5-10 membered heterocycle containing carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, NR⁷, O, and S(O)_p; wherein said heterocycle is substituted with 0-3 R^{3a};

R^{3a}, at each occurrence, is selected from the group consisting of: =O, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, C₁₋₄ alkoxy, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alkyl), CONH₂, CONH(C₁₋₆ alkyl), CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH-C₁₋₄ alkylene-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONHCO₂C₁₋₄ alkyl, -CONH-C₁₋₄ alkylene-NHCO(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylene-CONH₂, -NHCOC₁₋₄ alkyl, -NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), -C₁₋₄ alkylene-NHCO₂C₁₋₄ alkyl, R^f, CONHR^f, and -CO₂R^f;

R⁴, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo and C₁₋₄ alkyl;

R⁵, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, =O, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ alkyl)₂, NO₂, C₁₋₄ alkoxy, -OCO(C₁₋₄ alkyl), -O-C₁₋₄ alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -O-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CON(C₁₋₄ alkyl)-C₁₋₄ alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylene-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -NR⁹COC₁₋₄ alkyl, -NR⁹CO₂C₁₋₄ alkyl, -NR⁹CONH(C₁₋₄ alkyl), -NR⁹CONR⁹-C₁₋₄ alkylene-CO₂C₁₋₄ alkyl, -NR⁹-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, R⁸, -OR⁸, -O-C₁₋₄ alkylene-R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹CO₂R⁸, and -NR⁹CON R⁹R⁸;

R^6 is selected from the group consisting of: H, C_{1-4} alkyl, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CO(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONH_2$, $-CO-C_{1-4} \text{ alkylene}-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-(CH_2)_2N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-CONR^9(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONR^9-C_{1-4} \text{ alkylene}-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONR^9-C_{1-4} \text{ alkylene}-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-CONR^9-C_{1-4} \text{ alkylene}-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CON(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, R^8 , $-COR^8$, $-CO_2R^8$, and $-CONR^9R^8$;

R^7 , at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, C_{1-4} alkyl, $COC_{1-4} \text{ alkyl}$, $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, CO_2Bn , $-CONH-C_{1-4} \text{ alkylene}-CO_2C_{1-4} \text{ alkyl}$, phenyl, benzyl, and $-CO_2-C_{1-4} \text{ alkylene-aryl}$;

R^8 , at each occurrence, is selected from the group consisting of: $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbocycle substituted with 0-3 R^e and $-(CH_2)_n-5-10$ membered heterocycle containing carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, NR^d , O, and $S(O)_p$; wherein said carbocycle and heterocycle are optionally substituted with $=O$;

R^9 , at each occurrence, is selected from the group consisting of: H and $C_{1-4} \text{ alkyl}$;

R^{10} , at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, OH, and $C_{1-4} \text{ alkyl}$;

R^e is, independently at each occurrence, selected from the group consisting of: H, $C_{1-4} \text{ alkyl}$, $COC_{1-4} \text{ alkyl}$, $CO_2C_{1-4} \text{ alkyl}$, and CO_2Bn ;

R^d is, independently at each occurrence, selected from the group consisting of: H, $C_{1-4} \text{ alkyl}$, $CO(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $COCF_3$, $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONH-C_{1-4} \text{ alkylene}-CO_2C_{1-4} \text{ alkyl}$, CO_2Bn , R^f , and $CONHR^f$;

R^e is, independently at each occurrence, selected from the group consisting of: $=O$, halo, $C_{1-4} \text{ alkyl}$, $C_{1-4} \text{ alkoxy}$, OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $CO(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $CO(C_{1-4} \text{ haloalkyl})$, $CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $CONH_2$, $-CONH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONHPh$, $-CON(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-CONH-C_{1-4} \text{ alkylene}-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CONH-C_{1-4} \text{ alkylene}-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-CONH-C_{1-4} \text{ alkylene}-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-NHCO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, R^f , COR^f , CO_2R^f and $CONHR^f$;

R^f is, independently at each occurrence, selected from the group consisting of:

$-(CH_2)_n$ -C₃₋₆ cycloalkyl, $-(CH_2)_n$ -phenyl, and $-(CH_2)_n$ -5- to 6- membered heterocycle containing carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, NR^c, O, and S(O)_p; wherein each ring moiety is substituted with 0-2 R^g;

R^g is, independently at each occurrence, selected from the group consisting of: =O, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, C₁₋₄ alkoxy, and NHCO(C₁₋₄ alkyl);

n, at each occurrence, is selected from 0, 1, 2, 3, and 4; and

p, at each occurrence, is selected from 0, 1, and 2.

2. The compound of claim 1, or a stereoisomer, tautomer, pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

ring A is C₃₋₆ carbocycle;

ring B is 4- to 7-membered heterocycle containing carbon atoms and 0-3 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, NR⁶, O, and S(O)_p; optionally, ring B forms a fused ring or spiro ring with a 4- to 7-membered heterocycle containing carbon atoms and 1-3 heteroatoms selected from the group consisting of NR⁶, O, and S(O)_p; ring B, including the fused ring or spiro ring is substituted with 1-3 R⁵;

L is selected from the group consisting of: a bond, -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰-, and -C≡C-;

R¹, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, C₁₋₂ alkyl, -O(C₁₋₄ alkyl), CN, -CH₂NH₂, and -C(=NH)NH₂;

R² is independently selected from the group consisting of: H, halo, CN, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₆haloalkyl, C₁₋₆haloalkoxy, CO(C₁₋₄ alkyl), and a 5- to 7-membered heterocycle comprising carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from N, NH, N(C₁₋₄ alkyl), O, and S(O)_p, wherein said heterocycle is substituted with 1-2 R^{2a};

R^{2a}, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, C₁₋₄ alkyl, CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂OC₁₋₄alkyl, and -CH₂NH₂;

R³ is selected from the group consisting of: C₁₋₆ alkyl substituted with 1-3 R^{3a}, C₃₋₁₀ carbocycle substituted with 1-3 R^{3a}, and 5-10 membered heterocycle containing carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, NR⁷, O, and S(O)_p; wherein said heterocycle is substituted with 1-3 R^{3a};

R^{3a}, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, C₁₋₄ alkyl, -OH, C₁₋₄ alkoxy, -CN, -NH₂, -NH(C₁₋₄ alkyl), -N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CO₂-C₁₋₄ alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -CO₂-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₆ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH-C₁₋₄ alkylene-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONHCO₂C₁₋₄ alkyl, -CONH-C₁₋₄ alkylene-NHCO(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylene-CONH₂, -NHCOC₁₋₄ alkyl, -NHCO₂(C₁₋₄ alkyl), R^f, -CONHR^f, and -CO₂R^f;

R⁴, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, and C₁₋₄ alkyl;

R⁵, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, =O, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ alkyl)₂, NO₂, C₁₋₄ alkoxy, -OCO(C₁₋₄ alkyl), -O-C₁₋₄ alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -O-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CON(C₁₋₄ alkyl)-C₁₋₄ alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylene-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -NR⁹COC₁₋₄ alkyl, -NR⁹CO₂C₁₋₄ alkyl, -NR⁹CONH(C₁₋₄ alkyl), -NR⁹CONR⁹-C₁₋₄ alkylene-CO₂C₁₋₄ alkyl, -NR⁹-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, R⁸, -OR⁸, -O-C₁₋₄ alkylene-R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹CO₂R⁸, and -NR⁹CON R⁹R⁸;

R⁶ is selected from the group consisting of: H, C₁₋₄ alkyl, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CO(C₁₋₄ alkyl), -CONH₂, -CO-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -(CH₂)₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONR⁹(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -CONR⁹-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONR⁹-C₁₋₄ alkylene-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CON(C₁₋₄ alkyl)₂, R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, and -CONR⁹R⁸;

R⁷, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, C₁₋₄ alkyl, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), and -CO₂-C₁₋₄ alkylene-aryl;

R⁸, at each occurrence, is selected from the group consisting of: -(CH₂)_n-C₃₋₁₀ carbocycle and -(CH₂)_n-5-10 membered heterocycle containing carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, NH, N(C₁₋₄ alkyl),

O, and S(O)_p; wherein said carbocycle and heterocycle are optionally substituted with =O;

R⁹, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H and C₁₋₄alkyl;

R¹⁰, at each occurrence, is selected from the group consisting of: H and F;

R^f, at each occurrence, is selected from the group consisting of:

-(CH₂)_n-C₃₋₆ cycloalkyl, -(CH₂)_n-phenyl, and -(CH₂)_n-5- to 6- membered heterocycle;

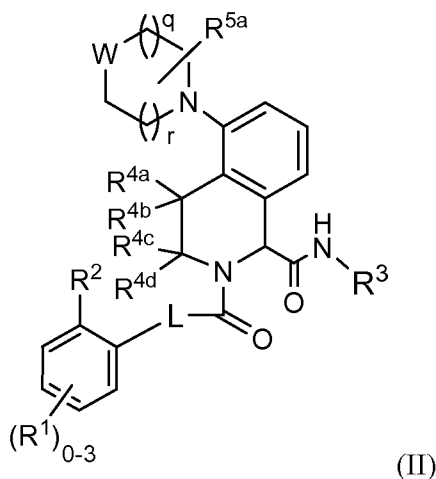
wherein each ring moiety is substituted with 0-2 R^g;

R^g is, independently at each occurrence, selected from the group consisting of: =O, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, C₁₋₄ alkoxy, and NHCO(C₁₋₄ alkyl);

n, at each occurrence, is selected from 0, 1, 2, 3, and 4; and

p, at each occurrence, is selected from 0, 1, and 2.

3. The compound of claim 2 having formula (II):



or a stereoisomer, tautomer, pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

W is selected from the group consisting of CR^{5b}R^{5c}, O, S(O)_p, and NR⁶;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, and R^{4d} are independently selected from the group consisting of: H, F, and C₁₋₄ alkyl;

R^{5a} is selected from the group consisting of: H and =O;

R^{5b} and R^{5c} are independently selected from the group consisting of: H, halo, C₁₋₄ alkyl, OH, CN, NH₂, -N(C₁₋₄ alkyl)₂, C₁₋₄ alkoxy, -OCO-C₁₋₄ alkyl, -O-C₁₋₄alkylene-

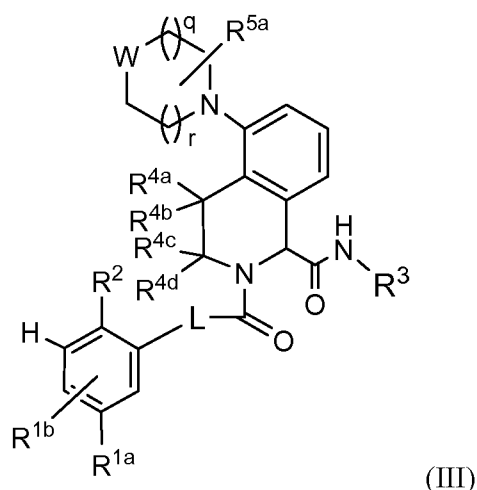
$N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-O-C_{1-4}\text{alkylene}-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONR}^9(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CON}(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, R^8 , $-\text{OR}^8$, $-\text{COR}^8$, and $-\text{CO}_2\text{R}^8$;

optionally, R^{5b} and R^{5c} together with the carbon atom to which they are attached form a 4-7 membered heterocyclic ring containing carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, NR^6 , O, and $\text{S}(\text{O})_p$; wherein said heterocycle is unsubstituted or substituted with $=\text{O}$.

q, at each occurrence, is selected from 0, 1, and 2; and

r, at each occurrence, is selected from 0, 1, and 2.

4. The compound of claim 3 having formula (III):



or a stereoisomer, tautomer, pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

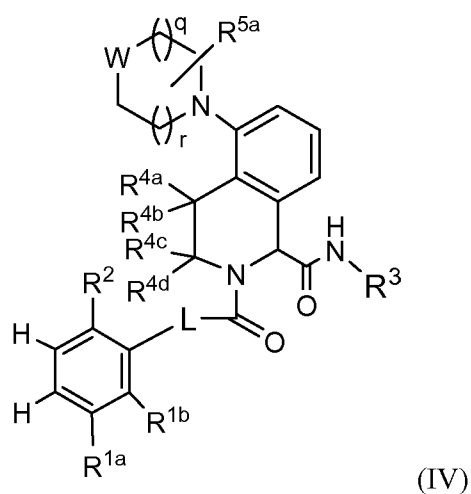
R^{1a} is selected from the group consisting of: H, halo, C_{1-2} alkyl, and methoxy;

R^{1b} is selected from the group consisting of: H and halo;

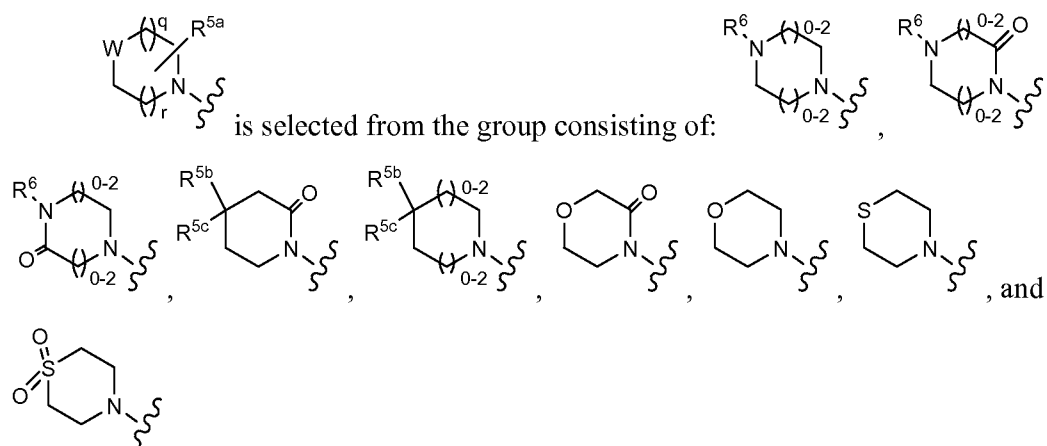
R^2 is independently selected from the group consisting of: H, F, CN, OH, C_{1-4} alkoxy, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{CO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$, triazole substituted with R^{2a} , and tetrazole substituted with R^{2a} ;

R^3 is selected from the group consisting of: phenyl substituted with 1-2 R^{3a} , C_{3-6} cycloalkyl substituted with 1-2 R^{3a} , heterocycle substituted with 1-2 R^{3a} ; wherein said heterocycle is selected from the group consisting of: piperidinyl, pyridyl, indolyl, and indazolyl.

5. A compound of claim 4 having formula (IV):



or a stereoisomer, tautomer, pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:



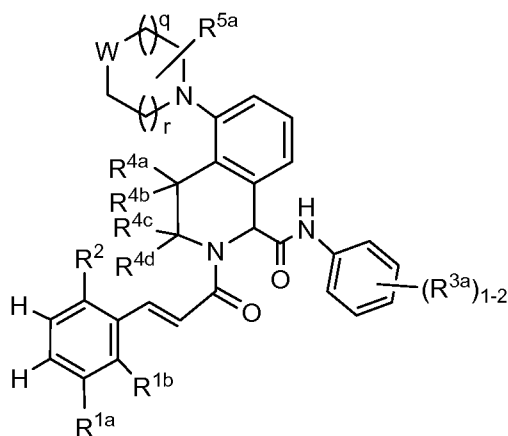
R^3 is selected from the group consisting of: phenyl substituted with 1-2 R^{3a} ,

pyridyl substituted with 1-2 R^{3a} , C_{3-6} cycloalkyl substituted with 1-2 R^{3a} , ,

and R^7 ;

R^7 is selected from the group consisting of: H and C_{1-4} alkyl.

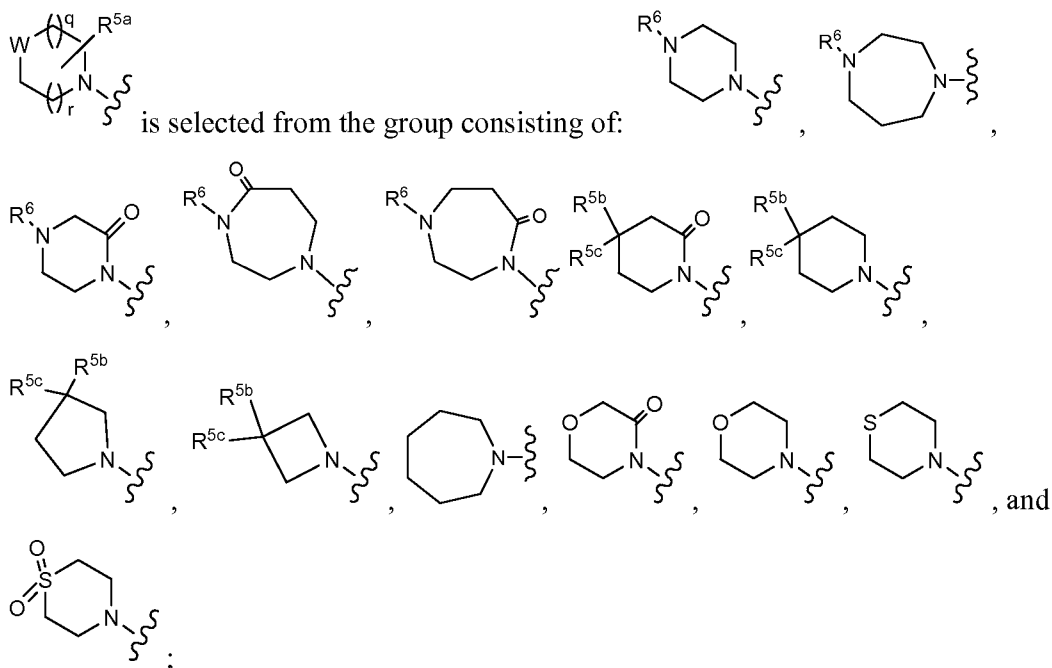
6. The compound of claim 5 having formula (V):



(V)

or a stereoisomer, tautomer, pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^3 is selected from the group consisting of: phenyl substituted with 1-2 R^{3a} and pyridyl substituted with 1-2 R^{3a} ;



R^{3a} , at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, halo, C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, CN, NH_2 , $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CO_2(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CO_2(CH_2)_{1-2}CON(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-CONH_2$, $CONH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CON(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-NHCO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, R^8 , $-CONHR^8$, and $-CO_2R^8$

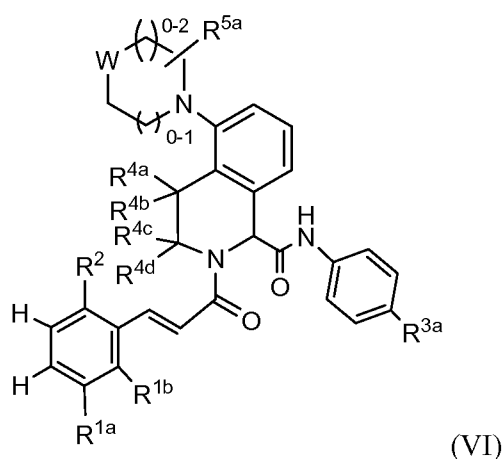
R^{5b} and R^{5c} are independently selected from the group consisting of: H, C_{1-4} alkyl, OH, CN, NH_2 , $-N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, C_{1-4} alkoxy, $-OCO-C_{1-4} \text{ alkyl}$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$

alkyl), $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONR}^9(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, R^8 , $-\text{OR}^8$, $-\text{COR}^8$, and $-\text{CO}_2\text{R}^8$;

optionally, R^{5b} and R^{5c} together with the carbon atom to which they are both attached form a 5-6 membered heterocyclic ring containing carbon atoms and 1-4 heteroatoms selected from the group consisting of N, NR^6 , O, and $\text{S}(\text{O})_p$; wherein said heterocycle is unsubstituted or substituted with $=\text{O}$; and

R^6 is selected from the group consisting of: H, C_{1-4} alkyl, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ alkylene- $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ alkylene- $\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ alkylene- $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ alkylene- $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, R^8 , $-\text{COR}^8$, and $-\text{CO}_2\text{R}^8$.

7. The compound of claim 6, having formula (VI):

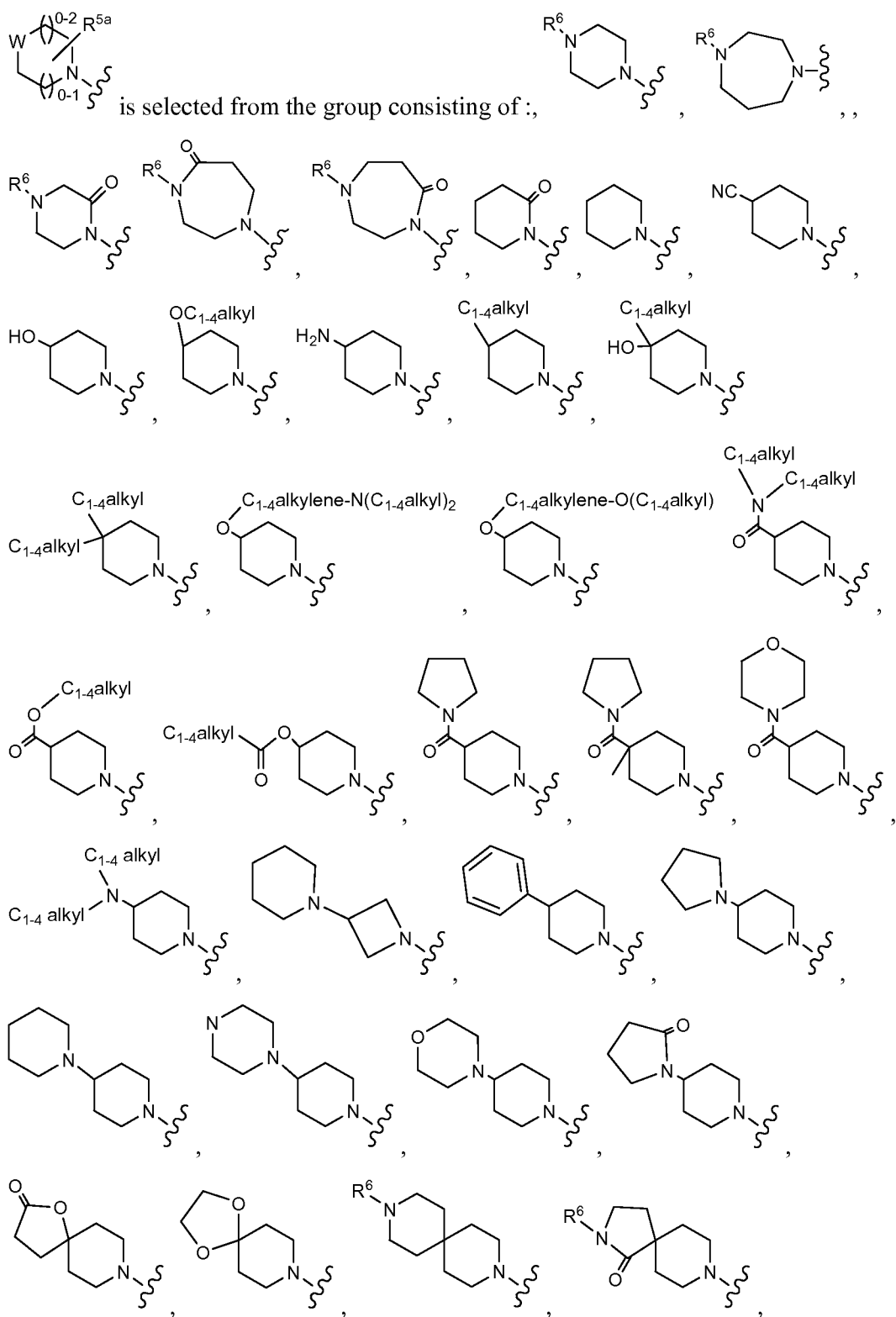


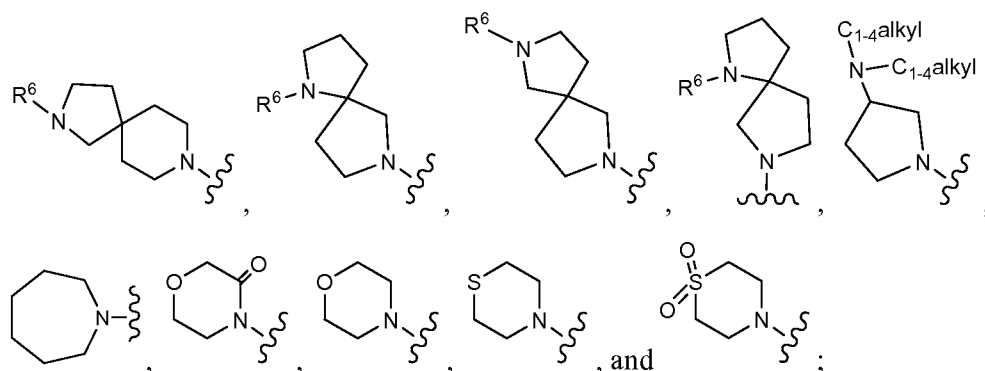
or a stereoisomer, tautomer, pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^{1b} is independently selected from the group consisting of: H and F;

R^{3a} is selected from the group consisting of: H, halo, CN, CO_2H , $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{3-6} \text{ cycloalkyl})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{Ph}$, and $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{triazole}$.

8. The compound of claim 7, wherein:

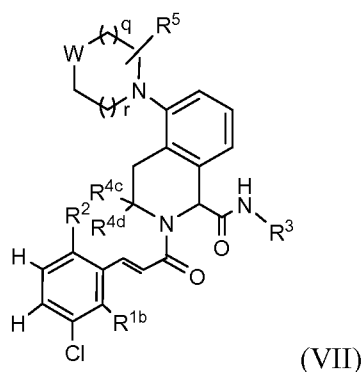




R^{3a} is independently selected from the group consisting of: H, F, Cl, CN, CO₂H, -CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), -CO₂(CH₂)₂OMe, -CO₂CH₂CON(Me)₂, -NHCO₂Me, -CO₂CH₂(phenyl), -CO₂(C₃₋₆ cycloalkyl), and -CO₂(CH₂)₂-triazole; and

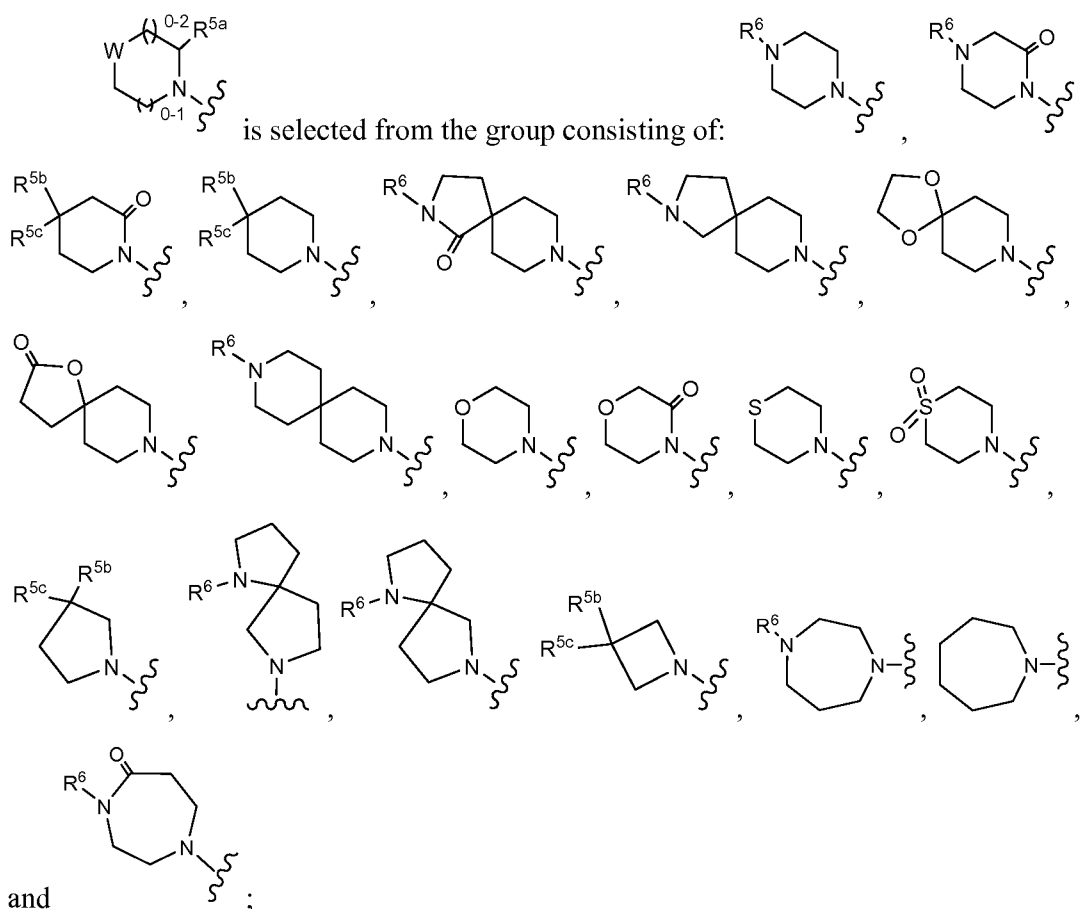
R⁶ is selected from the group consisting of: H, C₁₋₄ alkyl, -CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CO(C₁₋₄ alkyl), -COCH₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, -(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylene-O(C₁₋₄ alkyl), -CONH-C₁₋₄ alkylene-N(C₁₋₄ alkyl)₂, -CONH-C₁₋₄ alkylene-CO₂(C₁₋₄ alkyl), -CH₂Ph, and -CO₂-C₁₋₄ alkylene-Ph.

9. The compound of claim 3 having Formula (VII):



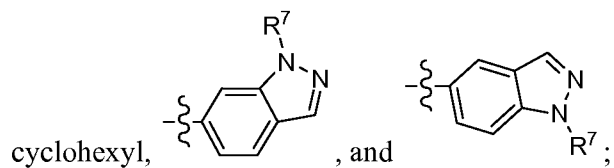
or a stereoisomer, tautomer, pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^{1b} is selected from the group consisting of: H and F;



R² is selected from the group consisting of: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃, and tetrazole;

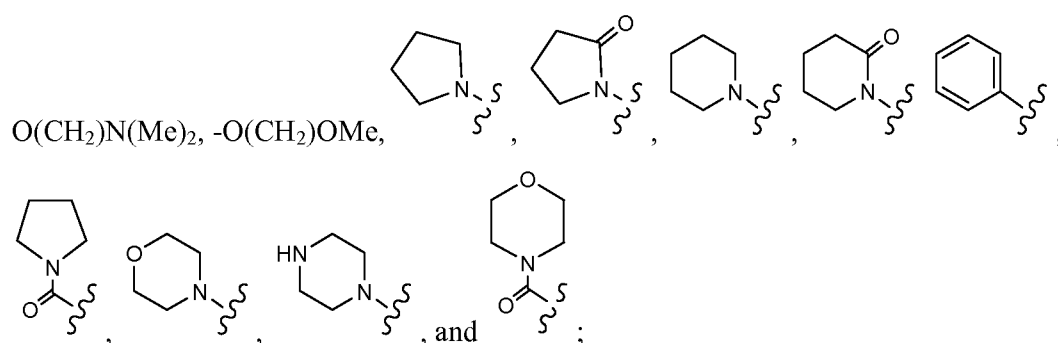
R³ is selected from the group consisting of: phenyl substituted with 1-2 R^{3a},



R^{3a} is independently selected from the group consisting of: H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), -CO₂(CH₂)₂OMe, -CO₂CH₂CON(Me)₂, -NHCO₂Me, -CO₂(CH₂)₂-triazole, and -CO₂(cyclopentyl);

R^{4c} and R^{4d} are independently selected from the group consisting of: H and Me;

R^{5b} and R^{5c} are, independently selected from the group consisting of: H, F, Me, Et, i-propyl, CN, OH, -OMe, -CO₂Me, -CO₂Et, -CON(Me)₂, NH₂, -N(Me)₂, -



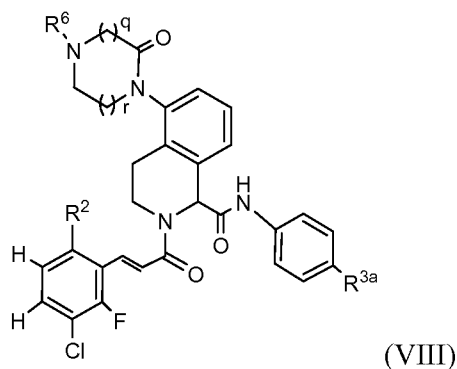
R^6 is selected from the group consisting of: H, Me, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2(\text{t-butyl})$, $-\text{COMe}$, $-\text{CONHMe}$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$, and $-\text{CH}_2\text{Ph}$;

R^7 is selected from the group consisting of: H and Me;

q , at each occurrence, is selected from 0, 1, and 2; and

r , at each occurrence, is selected from 0, 1, and 2.

10. The compound of claim 9 having Formula (VIII):



or a stereoisomer, tautomer, pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^2 is selected from the group consisting of: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF_2 , CHF_2 , CF_3 , and tetrazole;

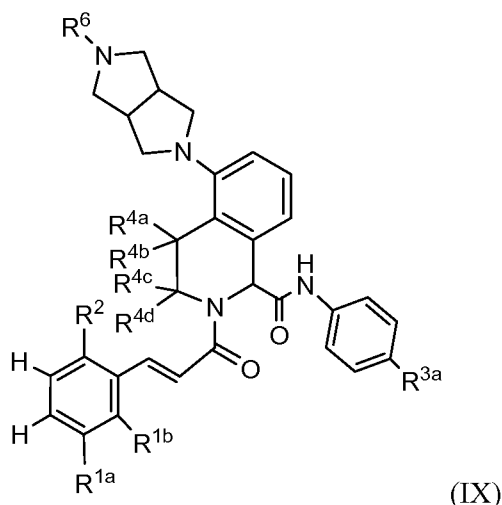
R^{3a} is selected from the group consisting of: H, F, Cl, CN, CO_2H , $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, CO_2Me , $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CO}_2(i\text{-Pr})$, $-\text{CO}_2(t\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(n\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(i\text{-Bu})$, - and NHCO_2Me ;

R^6 is selected from the group consisting of: H, Me, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2(\text{t-butyl})$, $-\text{COMe}$, and $-\text{CONHMe}$;

q is 1 or 2; and

r is 1 or 2.

11. The compound of claim 1 having formula (IX):



or a stereoisomer, tautomer, pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^{1a} is selected from the group consisting of: H, Cl, C_{1-2} alkyl, and methoxy;

R^{1b} is selected from the group consisting of: H and F;

R^6 is selected from the group consisting of: H, C_{1-4} alkyl, $-\text{CO}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, CO_2H , $-\text{CO}_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, and $-\text{CO}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$; and

R^{3a} is selected from the group consisting of: H, F, Cl, CN, CO_2H , $-\text{CO}_2\text{Et}$, and $-\text{CO}_2(t\text{-Bu})$.

12. The compound of claim 1, wherein:

ring B is heteroaryl or bridged heterocycle, each containing carbon atoms and 0-2 additional heteroatoms selected from the group consisting of N, NH, O, and $\text{S}(\text{O})_p$, and each substituted with 1-3 R^5 ;

R^2 is selected from the group consisting of: H, F, CN, $-\text{CO}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, OH, $-\text{O}(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, triazole, and tetrazole, wherein said triazole and tetrazole are substituted with 0-2 R^{2a} ; and

R^5 , at each occurrence, is selected from the group consisting of: H, =O, halo, C_{1-4} alkyl, OH, CN, NH_2 , $-\text{N}(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, C_{1-4} alkoxy, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONR}^9(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-\text{CON}(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, R^8 , and $-\text{COR}^8$.

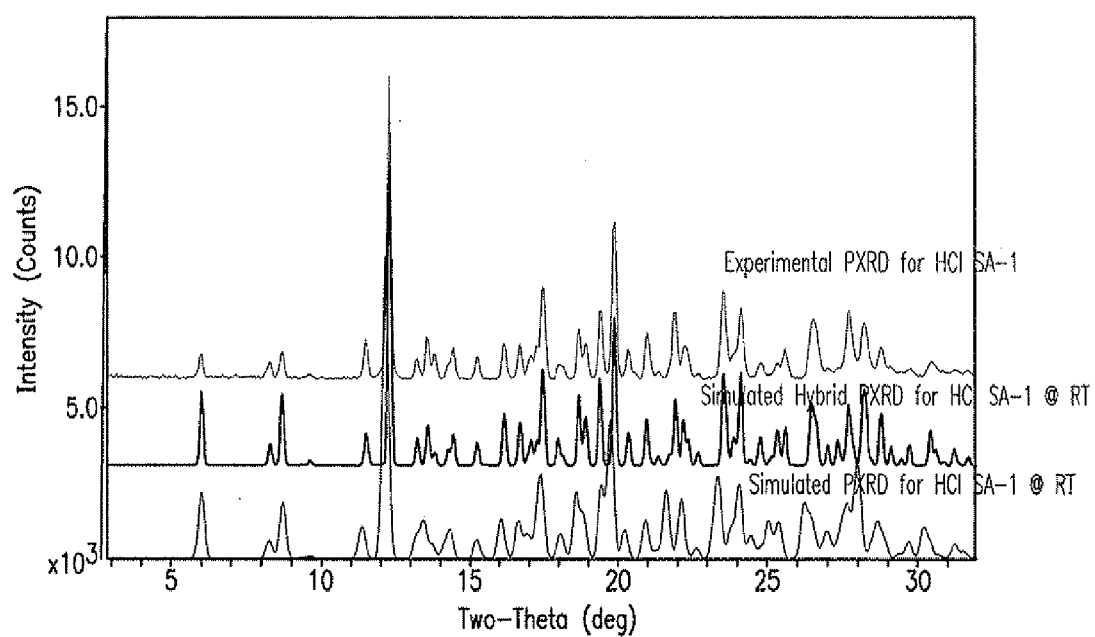
13. A pharmaceutical composition, comprising: a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-12.

14. A method of treating a thromboembolic or an inflammatory disorder, comprising: administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-12 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate form thereof.

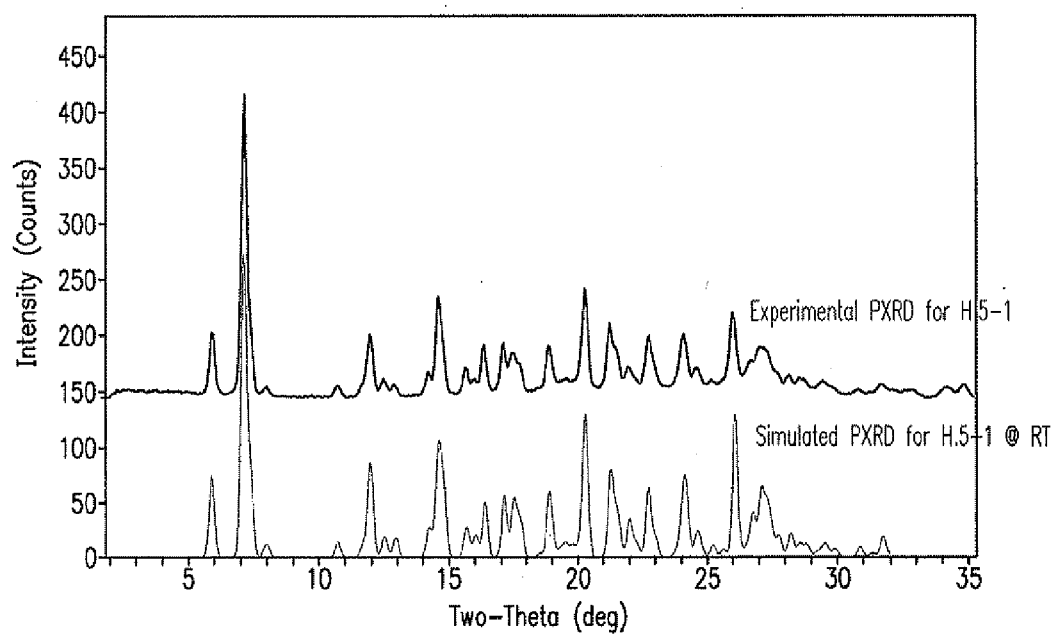
15. A method of treating a thromboembolic disorder according to claim 14, wherein the thromboembolic disorder is selected from the group consisting of arterial cardiovascular thromboembolic disorders, venous cardiovascular thromboembolic disorders, and thromboembolic disorders in the chambers of the heart.

16. A method of treating a thromboembolic disorder according to claim 14, wherein the thromboembolic disorder is selected from unstable angina, an acute coronary syndrome, atrial fibrillation, first myocardial infarction, recurrent myocardial infarction, ischemic sudden death, transient ischemic attack, stroke, atherosclerosis, peripheral occlusive arterial disease, venous thrombosis, deep vein thrombosis, thrombophlebitis, arterial embolism, coronary arterial thrombosis, cerebral arterial thrombosis, cerebral embolism, kidney embolism, pulmonary embolism, and thrombosis resulting from (a) prosthetic valves or other implants, (b) indwelling catheters, (c) stents, (d) cardiopulmonary bypass, (e) hemodialysis, or (f) other procedures in which blood is exposed to an artificial surface that promotes thrombosis.

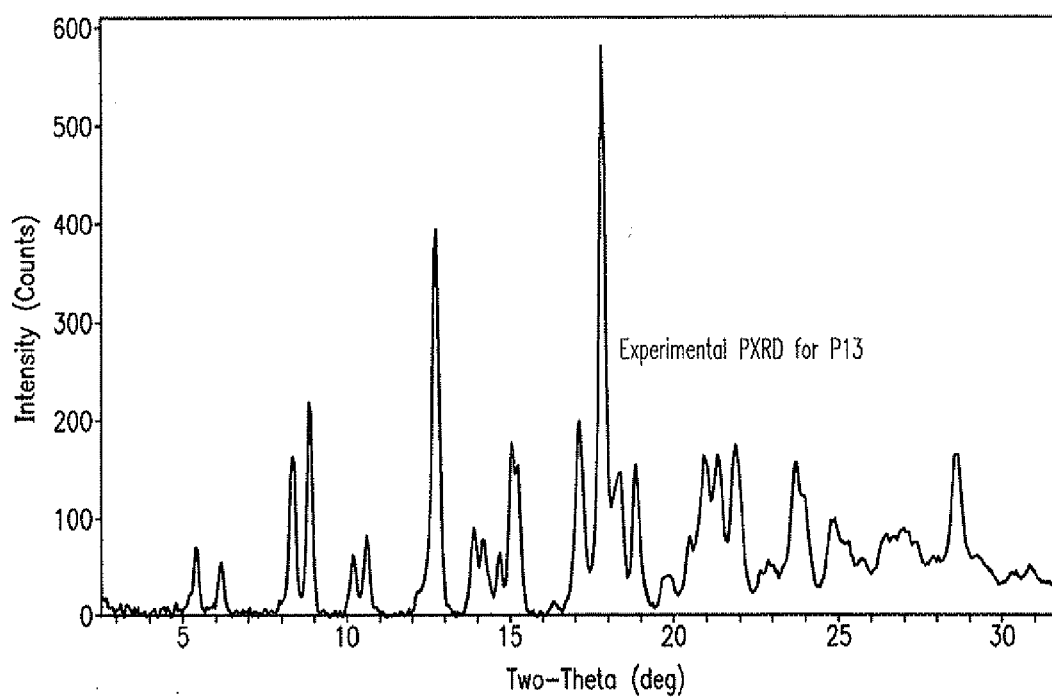
1/11

**FIG. 1**

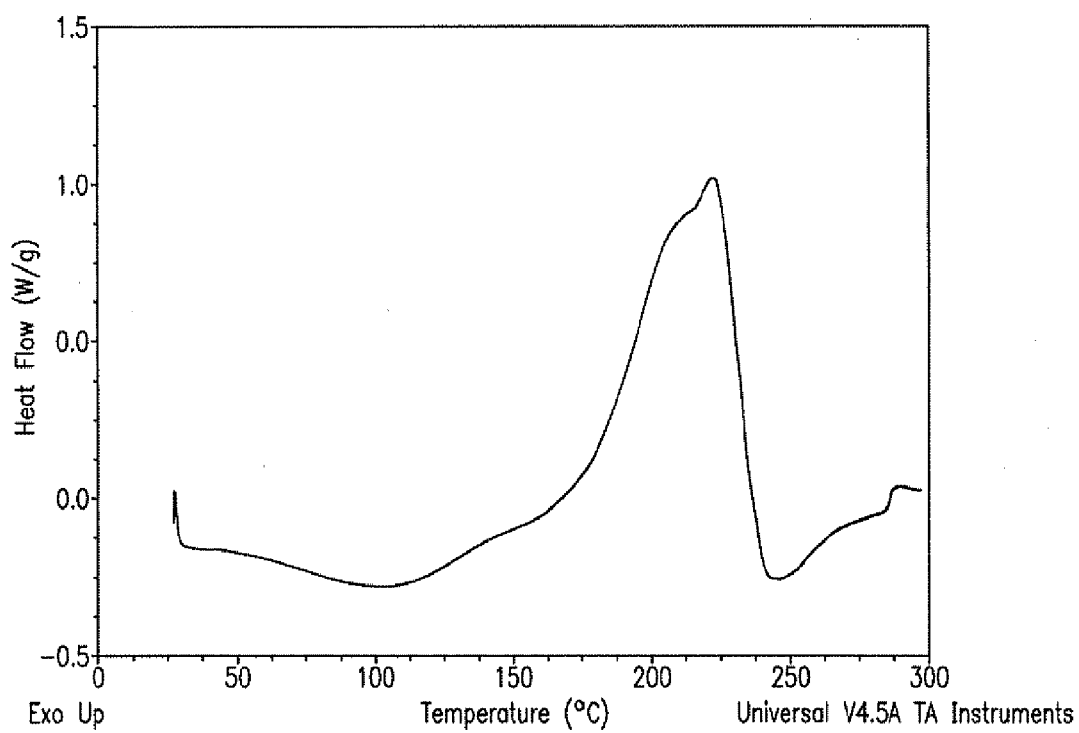
2/11

**FIG. 2**

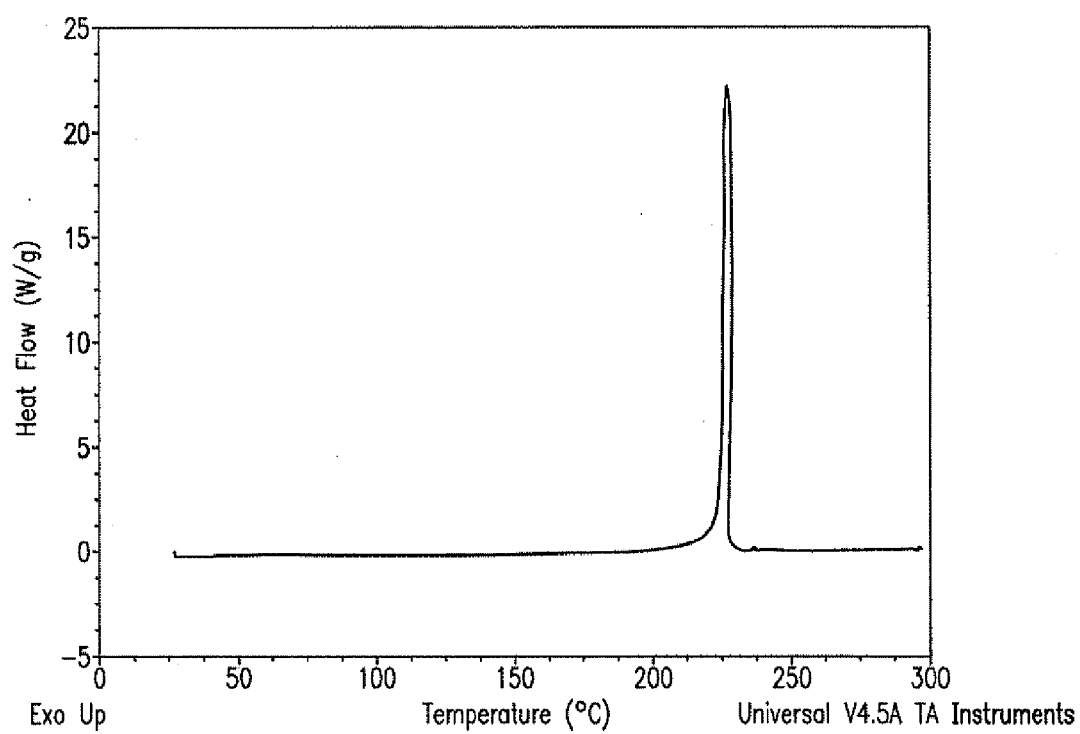
3/11

**FIG. 3**

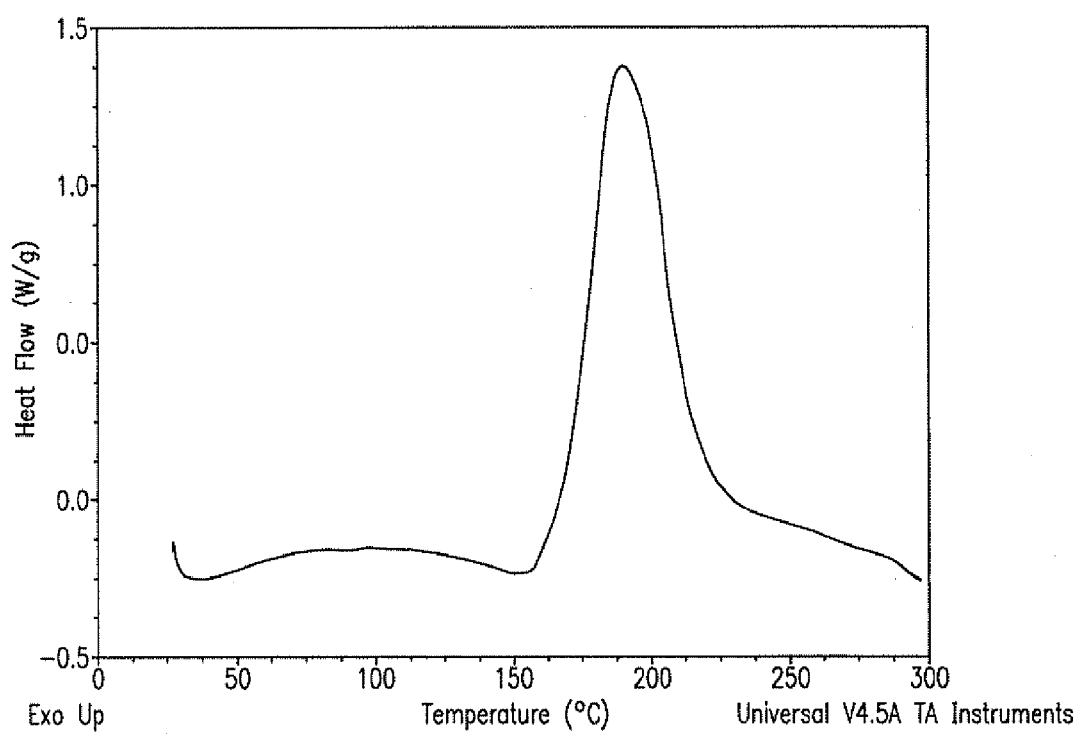
4/11

**FIG. 4**

5/11

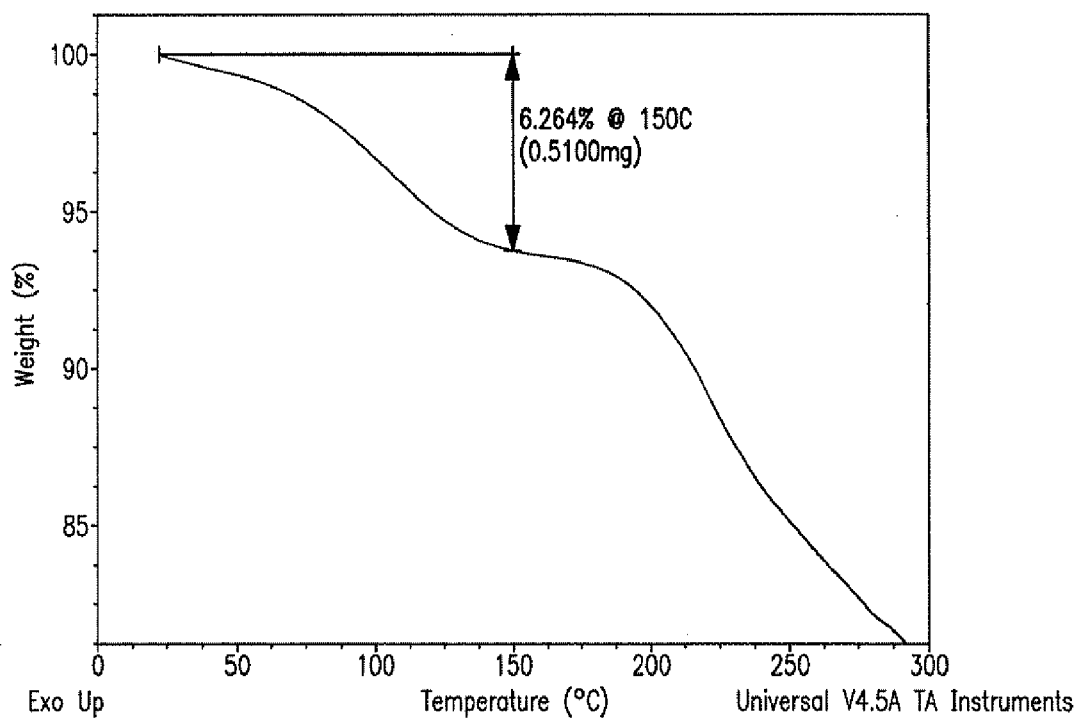
**FIG. 5**

6/11

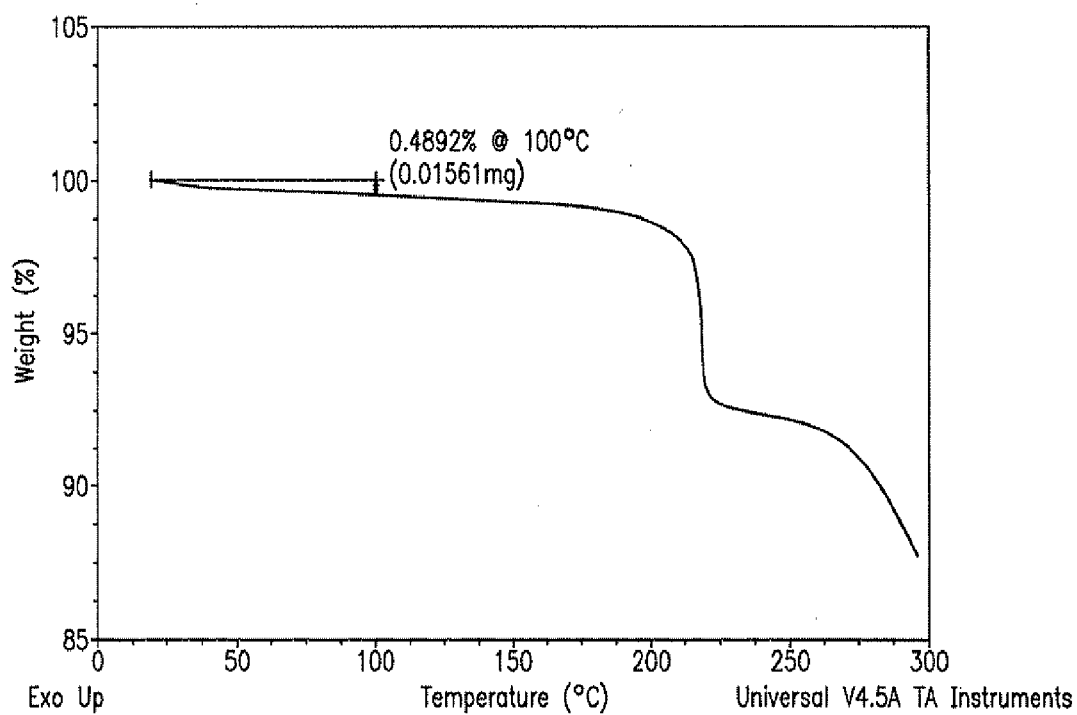
**FIG. 6**

12027WOPCT

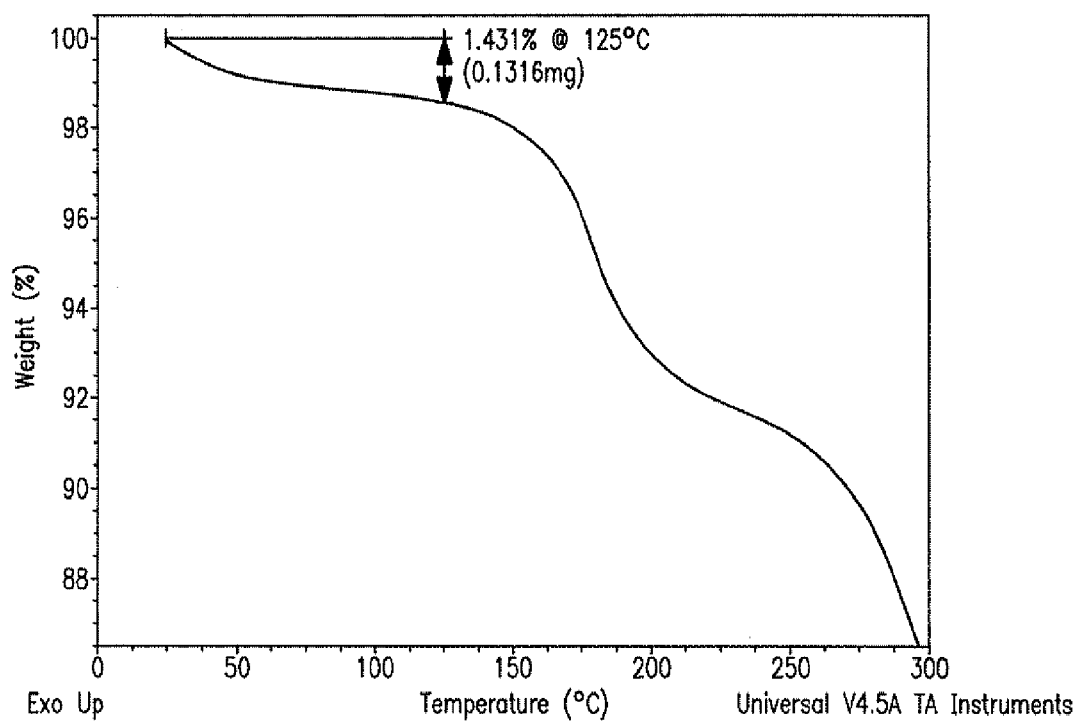
7/11

**FIG. 7**

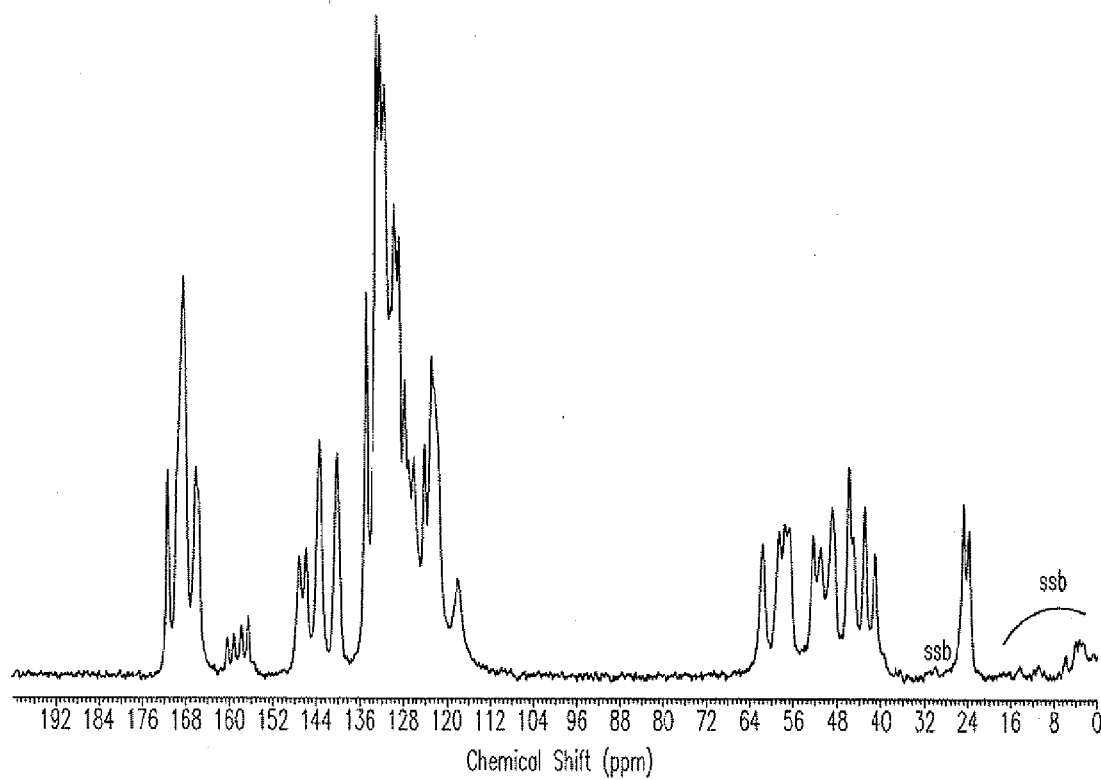
8/11

**FIG. 8**

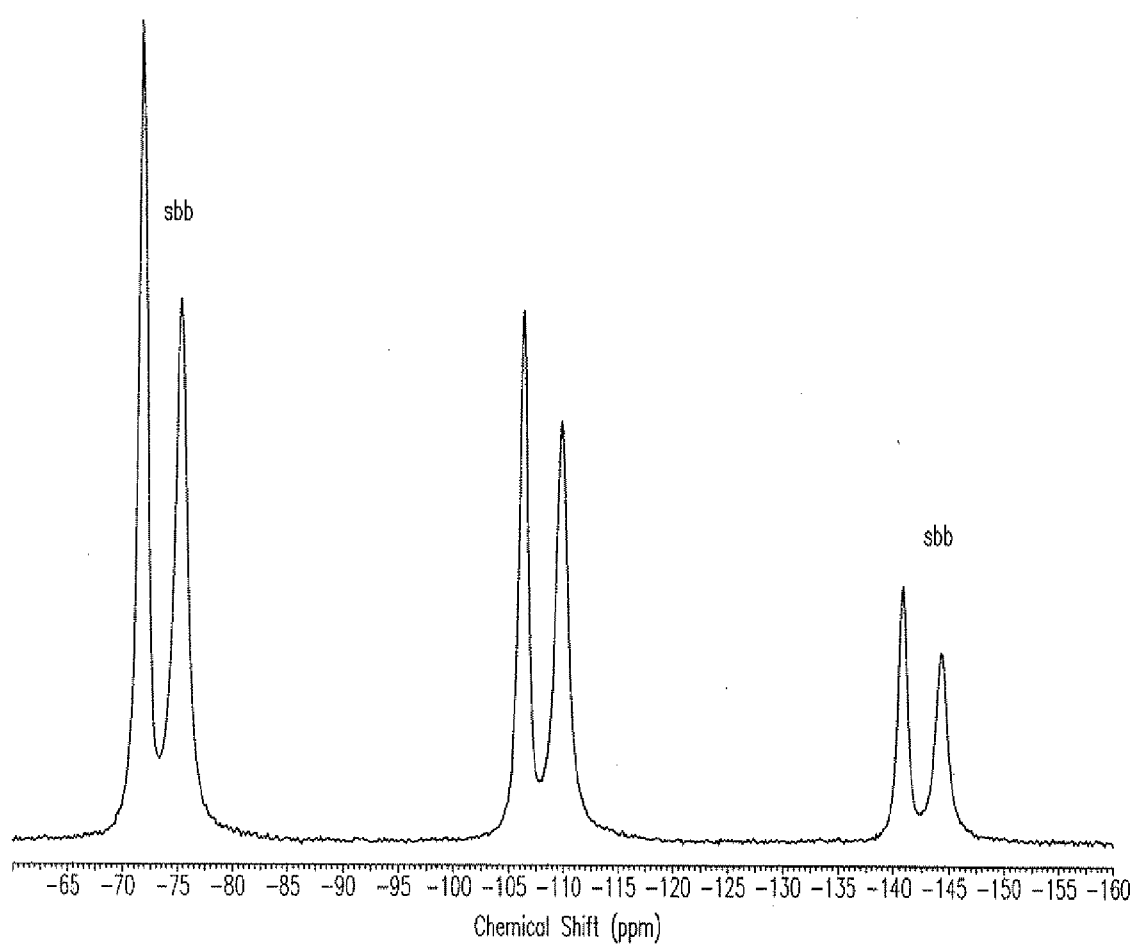
9/11

**FIG. 9**

10/11

**FIG. 10**

11/11

**FIG. 11**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/059969

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D217/26 C07D401/04 C07D401/10 C07D401/14 C07D413/14 C07D471/10 C07D487/04 C07D487/08 C07D487/10 C07D491/10 A61P7/02 A61K31/4725 A61K31/437 A61K31/4375		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/014533 A2 (TRANSTECH PHARMA INC [US]; MJALLI ADNAN M M [US]; ANDREWS ROBERT C [US]) 17 February 2005 (2005-02-17) page 1, paragraph 2 examples 65-235 claims 1,36 -----	1-16
X	WO 03/041641 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; HERMSMEIER MARK ALDEN [US]; RAWLINS DAVI) 22 May 2003 (2003-05-22) page 1, paragraph 2 claim 1 -----	14
A		1-13,15, 16
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 November 2012		Date of mailing of the international search report 28/11/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fanni, Stefano

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/059969

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005014533 A2	17-02-2005	AU 2004263508 A1	17-02-2005
		CA 2531796 A1	17-02-2005
		CN 1832920 A	13-09-2006
		EP 1660439 A2	31-05-2006
		JP 2007501844 A	01-02-2007
		US 2005059705 A1	17-03-2005
		WO 2005014533 A2	17-02-2005

WO 03041641 A2	22-05-2003	AU 2002357692 A1	26-05-2003
		US 6649606 B1	18-11-2003
		WO 03041641 A2	22-05-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial De La Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(10) Número de Publicación Internacional:

(43) Fecha de publicación internacional:

18 abril 2013 (18.04.2013)

PCT

WO 2013/056060 A1

(51) Clasificación de patente internacional:

C07D 217/26 (2006.01) C07D 487/08 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 487/10 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) C07D 491/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)

(74) Agente: LIU, Hong et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(81) Estados designados: (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Número de solicitud internacional: PCT/US2012/059969

(22) Fecha de presentación internacional: 12 octubre 2012
(12.10.2012)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:
61/547,292 14 octubre 2011 (14.10.2011) US

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 (US).

(84) Estados designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo Regla 4.17:

— de inventoría (Regla 4.17(iv))

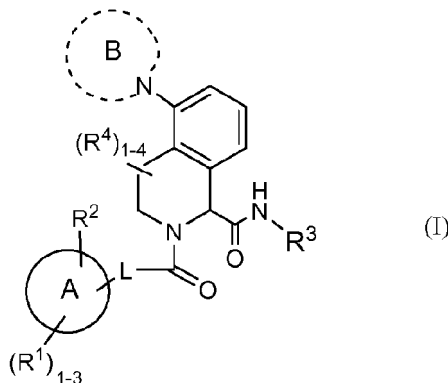
(72) Inventores; y

(71) Solicitantes/Inventores: (para US únicamente): ORWAT, Michael J.; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534 (US). PINTO, Donald J.P.; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534 (US). SMITH II, Leon M.; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 311 Pennington-Rocky Hill Road, Pennington, New Jersey 08534 (US). SRIVASTAVA, Shefali; c/o Syngene International Limited, Biocon Park, Plot Nos. 2&3, Bommasandra IV Phase Jigani Link Road, Bangalore, Karnataka 560099 (IN).

Publicada

— con el reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título: COMPUESTOS DE TETRAHIDROISOQUINOLINA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DEL FACTOR XIA



(57) Resumen: La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I); o sus estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, en donde todas las variables son como se definen en la presente. Estos compuestos son inhibidores del factor XIa y/o calicreína plasmática que se pueden usar como medicamentos.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia de archivo del solicitante o apoderado: 12027WOPCT	PARA UNA ACCION ADICIONAL Véase la Notificación de transmisión del reporte de examen preliminar internacional (Forma PCT/ISA/220), así como, cuando sea aplicable, ítem 5 abajo	
No. de solicitud internacional: PCT/US2012/059969	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 12/10/2012	Fecha de prioridad (la más inicial) (día/mes/año): 14/10/2011
Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia se transmite a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica previa citado en este reporte.

1. Base del reporte

a. Con respecto al **idioma**, la búsqueda internacional se llevó a cabo con base en:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada
☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, la cual es la lengua de una traducción presentada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

b. ☐ Este reporte de búsqueda se ha establecido tomando en cuenta la **rectificación de un error obvio** autorizado por o Notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 43.6bis(a)).

c. ☐ Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** descrita en la solicitud internacional, véase Bloque I

2. ☐ **Se encontró que ciertas reivindicaciones eran inescrutables** (Véase Bloque No. II).

3. ☐ **Se carece de unidad de la invención** (Véase Bloque No. III).

4. Con respecto al **título**

☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido por esta Autoridad para leerse como sigue:

5. Con respecto al **resumen**,

☒ el texto está aprobado como se presentó por el solicitante.

☐ el texto ha sido establecido, de acuerdo a la Regla 38.2(b), por esta Autoridad como aparece en el Bloque No. IV. El solicitante puede, en el término de un mes a partir de la fecha de envío de este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Con respecto a los **dibujos**,

a. La figura de los **dibujos** a ser publicada con el extracto es la Figura No. _____.

☐ Como se sugiere por el solicitante.

☐ Como se seleccionó por esta Autoridad, debido a que el solicitante fracasó en sugerir una figura.

☐ Como se seleccionó por esta Autoridad, debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☒ Ninguna de las figuras será publicada con el resumen.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US2012/059969

A. CLASIFICACIÓN DEL TEMA

INV. C07D217/26	C07D401/04	C07D401/10	C07D401/14	C07D413/14
C07D471/10	C07D487/04	C07D487/08	C07D487/10	C07D491/10
A61P7/02	A61K31/4725	A61K31/437	A61K31/4375	

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a la clasificación nacional y a la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación):
C07D

Documentación buscada diferente a la documentación mínima, a la extensión que tales documentos están incluidos en los campos buscados:

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados):

EPO -Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERA QUE SON RELEVANTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante para la Reiv. No.
A	WO 2005/014533 A2 (TRANSTECH PHARMA INC [US]; MJALLI ADNAN M M [US]; ANDREWS ROBERT C [US]) 17 Febrero 2005 (2005-02-17) página 1, párrafo 2 ejemplos 65-235 reivindicaciones 1,36	1-16
X	WO 03/041641 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; HERMSMEIER MARK ALDEN [US]; RAWLINS DAVI) 22 Mayo 2003 (2003-05-22) página 1, párrafo 2	14
A	reivindicación 1	1-13, 15, 16

☐ Documentos adicionales se enlistan en la continuación del bloque C
☒ Véase familia de patentes anexa.

* Categorías especiales de los documentos citados

"A" documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera ser de particular relevancia.

"E" documento anterior publicado en o después de la fecha de presentación internacional.

"L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)

"O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención.

"X" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucre una actividad inventiva cuando el documento es considerado de manera Aislada.

"Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención involucre una actividad inventiva cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación sería obvia para una persona experimentada en la técnica.

"&" documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

21 noviembre 2012

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

28/11/2012

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA

Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario Autorizado

Fanni, Stefano

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional

Información acerca de los miembros de la familia de patentes

PCT/US2012/059969

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2005014533	A2	17-02-2005	
		AU 2004263508 A1	17-02-2005
		CA 2531796 A1	17-02-2005
		CN 1832920 A	13-09-2006
		EP 1660439 A2	31-05-2006
		JP 2007501844 A	01-02-2007
		US 2005059705 A1	17-03-2005
		WO 2005014533 A2	17-02-2005

WO 03041641	A2	22-05-2003	
		AU 2002357692 A1	26-05-2003
		US 6649606 B1	18-11-2003
		WO 03041641 A2	22-05-2003

12027WOPCT
PETITORIO DEL PCT

Original (para PRESENTACIÓN)

0	Para uso de la Oficina receptora únicamente	
0-1	No. de Solicitud Internacional	PCT/US12/59969
0-2	Fecha de Presentación Internacional	12 OCTUBRE 2012 (12.10.12)
0-3	Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud Internacional de PCT"	SOLICITUD INTERNACIONAL DE PCT RO/US
0-4	Forma – PCT/RO/81 Petitorio del PCT	PCT-SAFE [EASY mode]
0-4-1	Preparado usando	Versión 3.51.056.232 MT/FOP 20121001/0.20.5.19
0-5	Petición El abajo firmante solicita que la presente solicitud internacional sea procesada de conformidad con el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes	
0-6	Oficina Receptora (especificada por el solicitante)	Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos de Norteamérica (USPTO) (RO/US)
0-7	Referencia de presentación del solicitante o apoderado	12027WOPCT
I	Título de la invención	COMPUESTOS DE TETRAHIDROISOQUINOLINA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DEL FACTOR XIA
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es:	Solicitante únicamente
II-2	Solicitante para:	Todos los países designados excepto US
II-4	Nombre	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Dirección:	P.O. Box 4000 Route 206 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
II-6	País de nacionalidad	US
II-7	País de residencia	US
II-8	Teléfono No.	609-252-4000
II-9	Fax No.	609-252-4526
II-10	Correo electrónico	patents@bms.com
II-10(a)	Autorización para utilizar correo-electrónico Se autoriza a la Oficina receptora, la Autoridad de Búsqueda Internacional, la Oficina Internacional y la Autoridad de Examen Preliminar Internacional a utilizar la dirección de correo electrónica para enviar con antelación, si la Oficina o Autoridad así lo desea, copias de las notificaciones con respecto a esta solicitud internacional	exclusivamente en forma electrónica (no se enviarán notificaciones impresas)

12027WOPCT
PETITORIO DEL PCT

Original (para PRESENTACIÓN)

III-1 III-1-1	Solicitante y/o inventor Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para	únicamente US
III-1-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	ORWAT, Michael J.
III-1-5	Dirección:	c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road Pennington, New Jersey 08534 Estados Unidos de América
III-2 III-2-1	Solicitante y/o inventor Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-2-2	Solicitante para	únicamente US
III-2-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	PINTO, Donald J.P.
III-2-5	Dirección:	c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road Pennington, New Jersey 08534 Estados Unidos de América
III-3 III-3-1	Solicitante y/o inventor Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para	únicamente US
III-3-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	SMITH II, Leon M.
III-3-5	Dirección:	c/o Bristol-Myers Squibb Company 311 Pennington-Rocky Hill Road Pennington, New Jersey 08534 Estados Unidos de América
III-4 III-4-1	Solicitante y/o inventor Esta persona es:	Solicitante e inventor
III-4-2	Solicitante para	únicamente US
III-4-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)	SRIVASTAVA, Shefali
III-4-5	Dirección:	c/o Syngene International Limited Biocon Park, Plot Nos. 2&3 Bommasandra IV Phase Jigani Link Road Bangalore 560099 Karnataka India

IV-1	Apoderado o representante común; o dirección para correspondencia La persona identificada abajo es en la presente/ha sido asignado para actuar a nombre del(los) solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales competentes como: Nombre	agente
IV-1-1	Dirección:	LIU, Hong
IV-1-2		Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
IV-1-3	No. telefónico	609-252-5312
IV-1-4	No. de facsímil	609-252-4526
IV-1-5	Correo electrónico	patents@bms.com
IV-1-5 (a)	Autorización para utilizar correo-electrónico Se autoriza a la Oficina receptora, la Autoridad de Búsqueda Internacional, la Oficina Internacional y la Autoridad de Examen Preliminar Internacional a utilizar la dirección de correo electrónica para enviar con antelación, si la Oficina o Autoridad así lo desea, copias de las notificaciones con respecto a esta solicitud internacional	exclusivamente en forma electrónica (no se enviarán notificaciones impresas)
IV-1-6	No de registro del agente	54,891
IV-2	Apoderados adicionales	Apoderados adicionales con la misma dirección que el primer apoderado nombrado BERGEN, Briana C.(39,123); BOGIE, Terence J.(44,544); CHAO, Yuan(32,118); CLAUSS, Isabelle M.(47,326); D'AMICO, Stephen C.(46,652); DUNCAN, Laurelee A.(44,096); EPPERSON, James (52,867); FRANK, Eve L.(46,785); GIBBONS, Maureen S.(44,121); GUO, Z. Angela(54,144); GOLIAN, Paul, D.(42,591); GREENBLATT, Gary D.(47,609); HADAD, Henry(35,888); HAI, Bing(57,170); JACOBSEN, Barry(43,689); KORSEN, Elliott (32,705); LEVIS, John F.(34,210); MILLER, Melissa(52,988); MINGO, Pamela A.(48,256); PARLET, Nickki L.(44,996); RODNEY, Burton(22,076); SPALDING, Todd(55,638); SUN, Jing G.(45,914); VANATTEN, Mary, K.(39,408); VOLLES, Warren, K.(33,810); WALSH, Brian J.(45,543)
V	Designación de Países	
V-1	La presentación de esta solicitud constituye bajo la Regla 4.9(a), la designación de todos los Estados Contrayentes limitada por el PCT en la fecha de presentación internacional, para garantizar cada tipo de protección disponible y, cuando aplique, para garantizar tanto patentes regionales como nacionales.	

12027WOPCT
PETITORIO DEL PCT

Original (para PRESENTACIÓN)

VI-1	Reclamo de prioridad de solicitud nacional anterior		
VI-1-1	Fecha de presentación	14 octubre 2011 (14.10. 2011)	
VI-1-2	Número	61/547,292	
VI-1-3	País	US	
VI-3	Solicitud de documento de prioridad Se solicita a la Oficina receptora preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud o solicitudes anteriores identificadas arriba como ítems:	VI-1	
VI-4	Incorporación por referencia: cuando un elemento de la solicitud internacional referida en el Artículo 11(1)(iii)(d) o (e) o una parte de la descripción, reivindicaciones o figuras referidas en la Regla 20.5(a) de otra manera no está contenida en esta solicitud internacional pero está contenida completamente en una solicitud anterior cuya prioridad se reclama en la fecha en la cual uno o más elementos referidos en el Artículo 11(1)(iii) fueron primero recibidos por la Oficina receptora, ese elemento o parte es, sujeto a confirmación bajo la Regla 20.6, incorporada como referencia en esta solicitud internacional para los propósitos de la Regla 20.6		
VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional Elegida	Oficina Europea de Patentes (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración de la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración del derecho del solicitante, a partir de la fecha de presentación internacional, a solicitar y a que le sea concedida una patente	-	
VIII-3	Declaración del derecho del solicitante, a partir de la fecha de presentación internacional, a reclamar la prioridad de la solicitud anterior	-	
VIII-4	Declaración de inventoría (sólo para propósitos de la designación: de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración en cuanto a descripciones no perjudiciales o excepciones a falta de novedad	-	
IX	Lista de verificación	número de hojas	archivo(s) electrónico(s) anexo(s)
IX-1	Petitorio (incluyendo hojas de declaración)	5	✓
IX-2	Descripción	178	-
IX-3	Reivindicaciones	16	-
IX-4	Resumen	1	✓
IX-5	Dibujos	11	-
IX-7	TOTAL	211	

Original (para PRESENTACIÓN)

	Items acompañantes	Documento(s) anexo(s)	archivo(s) electrónico(s) anexo(s)
IX-8	Hoja de cálculo de tarifas	✓	-
IX-17	Diskette PCT-EASY	-	✓
IX-19	Figura de los dibujos que deben acompañar al resumen	1	
IX-20	Idioma de presentación de la solicitud internacional	Inglés	
X-1	Firma del solicitante o apoderado	/Hong Liu, Reg. No. 54,891/	
X-1-1	Nombre	LIU, Hong	
X-1-2	Nombre de signatario		
X-1-3	Función		

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA ÚNICAMENTE

10-1	Fecha de recepción real de la solicitud internacional propuesta	12 OCTUBRE 2012 (12.10.12)
10-2	Dibujos:	
10-2-1	Recibidos	
10-2-2	No recibidos	
10-3	Fecha de recepción real corregida debido a documentos o dibujos recibidos después pero a tiempo que completan la solicitud internacional propuesta	
10-4	Fecha de recepción a tiempo de las correcciones requeridas bajo el Artículo 11(2) del PCT	
10-5	Autoridad de Búsqueda Internacional	ISA/EP
10-6	Transmisión de copia de búsqueda retrasada hasta que se pague la tarifa de búsqueda	

PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL ÚNICAMENTE

11-1	Fecha de recepción de la copia de registro por la Oficina Internacional	
------	---	--

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

De la:

AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

Véase forma PCT/ISA/220

PCT

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (Regla 43bis.1 del PCT)

Fecha de envío

(día/mes/año): véase forma PCT/ISA/220 (segunda hoja)

PARA UNA ACCIÓN ADICIONAL

Véase párrafo 2 abajo.

Referencia de archivo del solicitante o apoderado:

Véase forma PCT/ISA/220

No. de solicitud internacional:

PCT/US2012/059969

Fecha de presentación internacional (día/mes/año):

12.10.2012

Fecha de prioridad (día/mes/año):

14.10.2011

Clasificación de Patente Internacional (IPC) o clasificación nacional e IPC:

INV. C07D217/26 C07D401/04 C07D401/10 C07D401/14 C07D413/14 C07D471/10 C07D487/04 C07D487/08
C07D487/10 C07D491/10 A61P7/02 A61K31/4725 A61K31/437 A61K31/4375

Solicitante:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. Esta opinión contiene indicaciones y páginas correspondientes que se relacionan con los siguientes ítems:

☒	Bloque No. I	Base de la opinión
☐	Bloque No. II	Prioridad
☐	Bloque No. III	No se establece opinión con respecto a novedad, paso o actividad inventiva y aplicabilidad industrial
☐	Bloque No. IV	Falta de unidad de la invención
☒	Bloque No. V	Declaración justificada bajo la Regla 43bis1(a)(i) con respecto a novedad, etapa o Actividad Inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración.
☐	Bloque No. VI	Ciertos documentos citados
☐	Bloque No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☐	Bloque No. VIII	Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2: ACCIÓN ADICIONAL

Si se hace una demanda por un examen preliminar internacional, esta opinión será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar internacional ("IPEA") excepto que esto no aplique cuando el solicitante selecciona una Autoridad que no sea esta como la IPEA y la IPEA seleccionada haya notificado a la Oficina Internacional bajo la Regla 66.1 bis(b) que opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no serán consideradas entonces.

Si esta opinión es, como se indicó arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar a la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea adecuado, enmiendas, antes de la expiración de los 3 meses a partir de a fecha de envío de la Forma PCT/ISA/220 o antes de que expiren los 22 meses a partir de la fecha de prioridad, cualquiera que expire después.

Para opiniones adicionales, véase la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, véase notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correspondencia de la	Fecha de terminación de esta	Funcionario Autorizado
Oficina Europea de Patentes, D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Fax: +49 89 2399 -4465	opinión véase forma PCT/ISA/210	Fanni, Stefano Teléfono No. +49 89 2399-8712

Bloque No. I Base de la opinión

1. Con respecto a la **lengua**, esta opinión ha sido establecida sobre la base de:
 - ☒ la solicitud internacional en el idioma en el que se presentó
 - ☐ una traducción del idioma original al siguiente idioma ____, el cual es el idioma de una traducción presentada con el propósito de búsqueda internacional (conforme a las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. ☐ Esta opinión ha sido establecida tomando en cuenta la **rectificación de un error obvio** autorizado por o notificado a esta Autoridad bajo la Regla 91 (Regla 43bis.1 (a)).
3. Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos** revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reclamada, esta opinión ha sido establecida con base en:
 - a. (Medios)
 - ☐ en papel
 - ☐ en formato electrónico
 - b. (Tiempo)
 - ☐ en la solicitud internacional tal y como se presentó
 - ☐ junto con la solicitud internacional en formato electrónico
 - ☐ posteriormente a esta Administración a los fines de la búsqueda
4. ☐ Además, en el caso de que más de una versión o copia de un listado de secuencias y/o tabla que se refiera al mismo haya sido presentada o sometida, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsecuentes o adicionales sea idéntica a la de la solicitud presentada o no se aleje de la solicitud presentada, según sea adecuado, fueron presentadas.

5. Comentarios adicionales.

Bloque No. V. Declaración razonada conforme a la Regla 43bis.1(a)(i) con relación a novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones	<u>1-13, 15, 16</u>
	No: Reivindicaciones	<u>14</u>
Actividad Inventiva (IA)	Sí: Reivindicaciones	<u>1-13, 15, 16</u>
	No: Reivindicaciones	<u>14</u>
Aplicabilidad Industrial (AI)	Sí: Reivindicaciones	<u>1-16</u>
	No: Reivindicaciones	

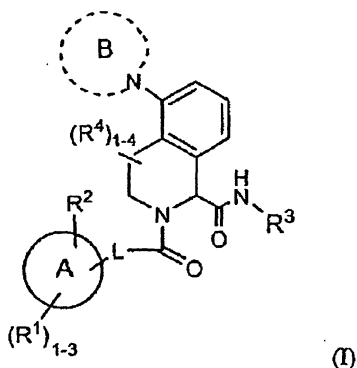
2. Citas y explicaciones:

Véase hoja separada

ÍTEM V

Con respecto a las reivindicaciones 14-16, la patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce reivindicaciones como patentables para uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir que las reivindicaciones para un producto, en particular, las sustancias o composiciones para uso en un primer tratamiento médico o adicional.

La presente materia se dirige hacia isoquinolinas de fórmula:



como inhibidores de factor de XIa y / o calicreína plasmática.

NOVEDAD (artículo 33 (2) del PCT)

El presente objeto se diferencia de WO2005014533 (D1) principalmente tomando en cuenta las porciones presentes B y C(=O)NH - R₃.

El presente objeto se traslapa con el documento WO 03/041641 (D2) del cual se podría considerar una selección nueva, principalmente a causa de la presente definición de B.

Actividad inventiva (Artículo 33 (3) del PCT)

D1 se considera la técnica anterior más próxima y da a conocer moduladores del factor XI y / o ambos factor XI y factor IX.

D1 describe derivados de isoquinolina entre otras cosas que carecen de la presente y B está sustituido por una porción de carboxamido en la posición 3 del anillo de isoquinolina.

El problema a resolver por la presente materia vis-a-vis D1 se considera la provisión de nuevos moduladores del factor XI.

El problema ha sido resuelto (páginas 54-55 cf, Tabla 1).

D2 no da a conocer moduladores del factor XI. Por lo tanto, ni D1 ni la enseñanza combinada de D1 y D2 motivarían a la persona experta a introducir el presente residuo B e "intercambiar " a la posición 1 la porción carboxamido de las isoquinolinas descritas en D1. En consecuencia, una actividad inventiva se puede confirmar para las presentes reivindicaciones 1-13 y 15-16. En cuanto a la reivindicación 14, se observa que esta reivindicación se dirige a un método de tratamiento de una tromboembólica o un trastorno inflamatorio. Como método para el tratamiento de trastornos inflamatorios se describen también en D2, la reivindicación 14 tiene que ser considerada como una selección nueva de D2. Una actividad inventiva no puede por tanto ser reconocida para la presente reivindicación 14.

**COMPUESTOS DE TETRAHIDROISOQUINOLINA SUSTITUIDOS COMO
INHIBIDORES DEL FACTOR XIA**

Campo de la Invención

5 La presente invención provee novedosos compuestos de tetrahydroisoquinolina (THQ) sustituidos, y los compuestos análogos de los mismos, que son inhibidores del factor XIa o de la calicreína plasmática, composiciones que los contienen y métodos para utilizarlos, por ejemplo, para el tratamiento
10 o la profilaxis de los trastornos tromboembólicos.

Antecedentes de la Invención

Las enfermedades tromboembólicas siguen siendo la causa principal de muerte en los países desarrollados a pesar de la disponibilidad de los anticoagulantes como la warfarina
15 (COUMADIN®), heparina, heparinas de bajo peso molecular (LMWH), y de los pentasacáridos sintéticos y de los agentes antiplaquetarios tales como la aspirina y el clopidogrel (PLAVIX®). El anticoagulante oral warfarina oral inhibe la maduración después de la traducción de los factores de
20 coagulación VII, IX, X y de la protrombina, y ha demostrado ser eficaz en la trombosis tanto venosa como arterial. Sin embargo, su uso está limitado debido a su estrecho índice terapéutico, una lenta aparición del efecto terapéutico, numerosas interacciones dietarias y con los fármacos, y una
25 necesidad de seguimiento y ajuste de la dosis. Por lo tanto,

el descubrimiento y desarrollo de anticoagulantes orales seguros y eficaces para la prevención y tratamiento de una amplia gama de trastornos tromboembólicos se ha hecho cada vez más importante.

5 Un enfoque consiste en inhibir la generación de trombina apuntando a la inhibición del factor de coagulación XIa (FXIa). El Factor XIa es una serina proteasa plasmática que interviene en la regulación de la coagulación sanguínea, que se inicia in vivo por la unión
10 del factor de los tejidos (TF) al factor VII (FVII) para generar el factor VIIa (FVIIa). El complejo TF:FVIIa generado activa el factor IX (FIX) y el factor X (FX) que conduce a la producción del factor Xa (FXa). El FXa generado cataliza la transformación de protrombina en
15 pequeñas cantidades de trombina antes de que esta vía sea cerrada por el inhibidor de la trayectoria del factor de los tejidos (TFPI, por sus siglas en inglés). El proceso de coagulación se propaga seguidamente más aún mediante la activación de retroalimentación de los factores V, VIII y
20 XI por cantidades catalíticas de trombina. (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007).) La ráfaga resultante de trombina convierte el fibrinógeno en fibrina que se polimeriza de manera de formar el marco estructural de un coágulo de sangre, y
25 activa las plaquetas, que son un componente celular clave

de la coagulación (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17: S1-S5 (2003)). Por ello, el factor XIa desempeña un papel clave en la propagación de este bucle de amplificación y es por lo tanto es un objetivo atractivo para la terapia
5 antitrombótica.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención provee novedosos compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituida, y análogos de los mismos, lo que incluye sus estereoisómeros, tautómeros, sales
10 farmacéuticamente aceptables, o solvatos, que son útiles como inhibidores selectivos de las enzimas serina proteasa, especialmente el factor XIa y/o la calicreína plasmática.

La presente invención también provee procesos y compuestos intermediarios para preparar los compuestos de la
15 presente invención.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y por lo menos uno de los compuestos de la presente invención o sus estereoisómeros, tautómeros, sales
20 farmacéuticamente aceptables o solvatos.

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

Los compuestos de la presente invención pueden
25 utilizare en terapia.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad tromboembólica.

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

Estos rasgos, amen de otros, de la invención se establecerán a medida que prosigue la revelación.

10

Breve Descripción de las Figuras

La invención se ilustra por referencia a las figuras acompañantes descritas más abajo.

La Figura 1 muestra los patrones de difracción de polvos por rayos X observados y calculados (temperatura
 15 ambiente) ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) de la forma HCl:SA-1 de ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.

La Figura 2 muestra los patrones de difracción de
 20 polvos por rayos X observados y calculados (temperatura ambiente) ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) de la forma H.5-1 de ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.

25

La Figura 3 muestra los patrones de difracción de

polvos por rayos X observados ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) de la forma P13 de ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.

5 La Figura 4 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido de la forma HCl:SA-1 de ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.

10 La Figura 5 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido de la forma P13 de ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.

15 La Figura 6 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido de la forma H.5-1 de ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.

20 La Figura 7 es un termograma de análisis termogravimétrico de la forma HCl:SA-1 de ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.

25 La Figura 8 es un termograma de análisis

termogravimétrico de la forma P13 de ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.

5 La Figura 9 es un termograma de análisis termogravimétrico de la forma H.5-1 de ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino.

10 La Figura 10 es un diagrama del espectro C-13 CPMASA de la forma P13 de ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino. Las bandas laterales
15 giratorias se rotulan como "ssb."

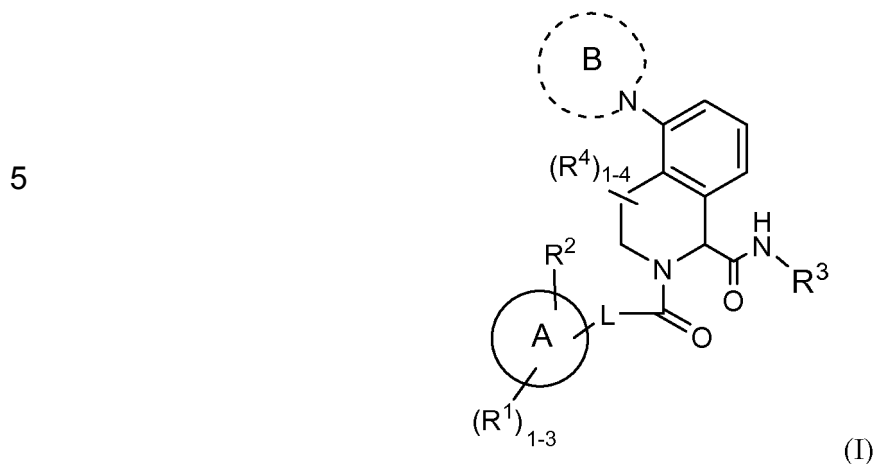
La Figura 11 es un diagrama de espectro F-19 CPMAS (con desacoplamiento de protones) de la forma P13 de ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-
20 tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico cristalino. Las bandas laterales giratorias se rotulan y se confirmaron al variar la velocidad de velocidad de giro.

Descripción Detallada de la Invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

25 En un primer aspecto, la presente invención

proporciona compuestos de la fórmula (I):



10 o sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

el anillo A es carbociclo C₃₋₆;

el anillo B es heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales
 15 seleccionados del grupo que consiste en N, NR⁶, O y S(O)_p; opcionalmente, el anillo B forma un anillo fusionado o un anillo espiro con un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en NR⁶, O y S(O)_p; anillo B,
 20 incluyendo el anillo fusionado o anillo espiro, está sustituido con 1-3 R⁵;

L está seleccionado del grupo que consiste en: -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰-, -C≡C-, -CHR¹⁰NH-, -NHCHR¹⁰-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SO₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -NHCH₂- y -CH₂NH-;

25 R¹, en cada aparición, está seleccionado del grupo

que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, OH, SH, CHF₂, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, COalquilo C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), y -SO₂NH₂ y -C(=NH)NH₂;

R² está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, CN, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CO(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CO₂H, CH₂NH₂, y un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^c, O y S(O)_p, en donde el heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2a};

R^{2a}, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄, -CH₂OH, alcoxi C₁₋₄, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂Oalquilo C₁₋₄, -CH₂NH₂-, 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 está seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-3 R^{3a}, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a} o -(CH₂)_n-heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NR⁷, O y S(O)_p; en donde el heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a};

R^{3a}, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CN,

NH_2 , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$,
 $\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONH}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-$
 $\text{CONHCO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{CONH}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-$
 $\text{CONH}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOalquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,
 $-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{NHCO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, R^f , CONHR^f y $-\text{CO}_2\text{R}^f$;

R^4 , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo y alquilo C_{1-4} ;

R^5 , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, $=\text{O}$, halo, alquilo C_{1-4} , OH, CN, NH_2 , $-$
 $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, NO_2 , alcoxi C_{1-4} , $-\text{OCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{O}-$
 $\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{O}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$,
 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-\text{CONR}^9(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,
 $-\text{CONR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$,
 $-\text{CONR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CON}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})-$
 $\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,
 $-\text{NR}^9\text{COalquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{NR}^9\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,
 $-\text{NR}^9\text{CONR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{CO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{NR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-$
 $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, R^8 , $-\text{OR}^8$, $-\text{O}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{R}^8$, $-\text{COR}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$,
 $-\text{CONR}^9\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{COR}^8$, $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^8$ y $-\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^8$;

R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}_2$, $-$
 $\text{CO}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-$
 $\text{CONR}^9(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-$
 $\text{CONR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-$
 $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, R^8 , $-\text{COR}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$ y $-$

CONR⁹R⁸;

R⁷, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, COalquilo C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂Bn, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo y -CO₂-alquilen C₁₋₄-arilo;

R⁸, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en:

-(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NR^d, O y S(O)_p; en donde el carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con =O;

R⁹, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄;

R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, OH y alquilo C₁₋₄;

R^c está seleccionado, independientemente de cada aparición, del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, COalquilo C₁₋₄, CO₂alquilo C₁₋₄ y CO₂Bn;

R^d está seleccionado, independientemente de cada aparición, del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂alquilo C₁₋₄, CO₂Bn, R^f y CONHR^f;

R^e está seleccionado, independientemente de cada aparición, del grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $CO(\text{alquilo } C_{1-4})$,
 $CO(\text{haloalquilo } C_{1-4})$, $CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $CONH_2$, $-CONH(\text{alquilo } C_{1-4})$,
 $-CONHPh$, $-CON(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-CONH\text{-alquilen } C_{1-4}$,
 $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CONH\text{-alquilen } C_{1-4}$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-CONH\text{-}$
5 $\text{alquilen } C_{1-4}$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-NHCO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, R^f , COR^f ,
 CO_2R^f y $CONHR^f$;

R^f está seleccionado, independientemente de cada
aparición, del grupo que consiste en: $-(CH_2)_n\text{-cicloalquilo } C_{3-6}$,
 $-(CH_2)_n\text{-fenilo}$ y $-(CH_2)_n\text{-heterociclo de 5 a 6 miembros que}$
10 $\text{contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados}$
del grupo que consiste en N , NR^c , O y $S(O)_p$; en donde cada
resto del anillo está sustituido con 0-2 R^g ;

R^g está seleccionado, independientemente de cada
aparición, del grupo que consiste en: $=O$, halo, $\text{alquilo } C_{1-4}$,
15 OH , $\text{alcoxi } C_{1-4}$ y $NHCO(\text{alquilo } C_{1-4})$;

n , en cada aparición, está seleccionado de 0, 1, 2,
3 y 4; y

p , en cada aparición, está seleccionado de 0, 1 y
2.

20 En un segundo aspecto, la presente invención
proporciona compuestos de la fórmula (I) o sus
estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente
aceptables, dentro del alcance del primer aspecto, en donde:

el anillo A es carbociclo C_{3-6} ;

25 el anillo B es heterociclo de 4 a 7 miembros que

contiene átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, NR^6 , O y S(O)_p ; opcionalmente, el anillo B forma un anillo fusionado o un anillo espiro con un heterociclo de 4 a 7 miembros que
 5 contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en NR^6 , O y S(O)_p ; anillo B, incluyendo el anillo fusionado o anillo espiro, está sustituido con 1-3 R^5 ;

L está seleccionado del grupo que consiste en: un
 10 enlace, $-\text{CHR}^{10}\text{CHR}^{10}-$, $-\text{CR}^{10}=\text{CR}^{10}-$ y $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R^1 , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2} , $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CN, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ y $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$;

R^2 está seleccionado, de modo independiente, del
 15 grupo que consiste en: H, halo, CN, $\text{OHalquilo } \text{C}_{1-6}$, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CONH_2 , CO_2H y un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NH, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, O y S(O)_p , en donde el heterociclo está
 20 sustituido con 1-2 R^{2a} ;

R^{2a} , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} , CO_2H , $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Oalquilo } \text{C}_{1-4}$ y $-\text{CH}_2\text{NH}_2$;

R^3 está seleccionado del grupo que consiste en:
 25 alquilo C_{1-6} sustituido con 1-3 R^{3a} , carbociclo C_{3-10} sustituido

con 1-3 R^{3a} y heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NR^7 , O y $S(O)_p$; en donde el heterociclo está sustituido con 1-3 R^{3a} ;

- 5 R^{3a} , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} , -OH, alcoxi C_{1-4} , -CN, - NH_2 , -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CO₂(alquilo C_{1-4}), -CO₂-alquilen C_{1-4} -O(alquilo C_{1-4}), -CO₂-alquilen C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C_{1-6}), -
- 10 CON(alquilo C_{1-4})₂, -CONH-alquilen C_{1-4} -CO₂(alquilo C_{1-4}), -CONHCO₂alquilo C_{1-4} , -CONH-alquilen C_{1-4} -NHCO(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4} -CONH₂, -NHCOalquilo C_{1-4} , -NHCO₂(alquilo C_{1-4}), R^8 , -CONHR⁸ y -CO₂R⁸;

- R^4 , en cada aparición, está seleccionado del grupo
- 15 que consiste en: H, halo y alquilo C_{1-4} ;

- R^5 , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, =O, halo, alquilo C_{1-4} , OH, CN, NH_2 , -N(alquilo C_{1-4})₂, NO₂, alcoxi C_{1-4} , -OCO(alquilo C_{1-4}), -O-alquilen C_{1-4} -O(alquilo C_{1-4}), -O-alquilen C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂,
- 20 -CO₂H, -CO₂(alquilo C_{1-4}), -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹(alquilo C_{1-4}), -CONR⁹-alquilen C_{1-4} -O(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})₂, -CONR⁹-alquilen C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂, -CON(alquil C_{1-4})-alquilen C_{1-4} -O(alquilo C_{1-4}), -CONR⁹-alquilen C_{1-4} -CO₂(alquilo C_{1-4}), -NR⁹COalquilo C_{1-4} , -NR⁹CO₂alquilo C_{1-4} , -NR⁹CONH(alquilo
- 25 C_{1-4}), -NR⁹CONR⁹-alquilen C_{1-4} -CO₂alquilo C_{1-4} , -NR⁹-alquilen C_{1-4}

$_4\text{-N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, R^8 , $-\text{OR}^8$, $-\text{O-alquilen } C_{1-4}-R^8$, $-\text{COR}^8$, $-\text{CO}_2R^8$, $-\text{CONR}^9R^8$, $-\text{NR}^9\text{COR}^8$, $-\text{NR}^9\text{CO}_2R^8$ y $-\text{NR}^9\text{CONR}^9R^8$;

R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , $-\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{CO}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{CONH}_2$, -
 5 $\text{CO-alquilen } C_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{CONR}^9(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{CONR}^9\text{-alquilen } C_{1-4}-\text{O}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{CONR}^9\text{-alquilen } C_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{CONR}^9\text{-alquilen } C_{1-4}-\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{CON}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, R^8 , $-\text{COR}^8$, $-\text{CO}_2R^8$ y $-\text{CONR}^9R^8$;

10 R^7 , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , $-\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-\text{CO}_2\text{-alquilen } C_{1-4}\text{-arilo}$;

R^8 , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en:

15 $-(\text{CH}_2)_n\text{-carbociclo } C_{3-10}$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NH, N(alquilo } C_{1-4}), \text{ O y S(O)}_p$; en donde el carbociclo y heterociclo están sustituidos con =O;

20 R^9 , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-4} ;

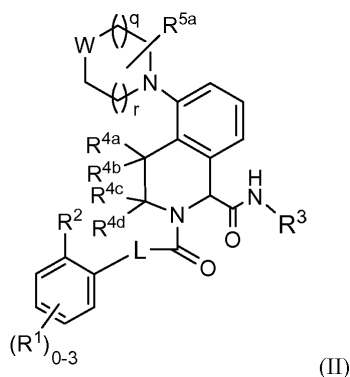
R^{10} , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H y F;

n , en cada aparición, está seleccionado de 0, 1, 2,
 25 3 y 4; y

p, en cada aparición, está seleccionado de 0, 1 y 2.

En un tercer aspecto, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (II):

5



10

o sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, dentro del alcance del segundo aspecto, en donde:

W está seleccionado del grupo que consiste en $CR^{5b}R^{5c}$, O, $S(O)_p$ y NR^6 ;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en: H, F y alquilo C_{1-4} ;

R^{5a} está seleccionado del grupo que consiste en: H y =O;

R^{5b} y R^{5c} están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} , OH, CN, NH_2 , $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4} , $-OCO\text{-alquilo } C_{1-4}$, $-O\text{-alquilen } C_{1-4}\text{-}N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-O\text{-alquilen } C_{1-4}\text{-}O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CONH_2$, $-CONR^9(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CON(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, R^8 , $-OR^8$, $-COR^8$ y -

25

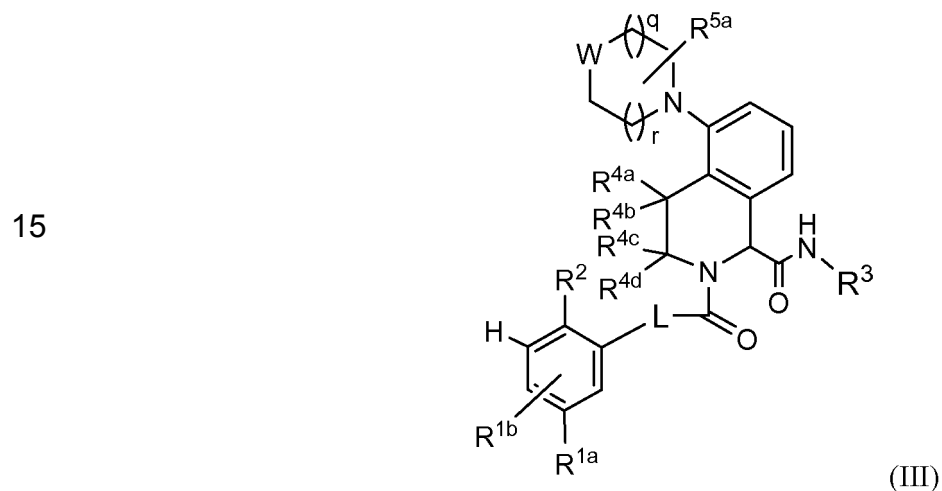
CO_2R^8 ;

opcionalmente, R^{5b} y R^{5c} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4
 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NR^6 , O y $\text{S}(\text{O})_p$; en donde el heterociclo no está sustituido o está sustituido con =O.

q , en cada aparición, está seleccionado de 0, 1 y 2; y

r , en cada aparición, está seleccionado de 0, 1 y 2.

10 En un cuarto aspecto, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (III):



20 o sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, dentro del alcance del tercer aspecto, en donde:

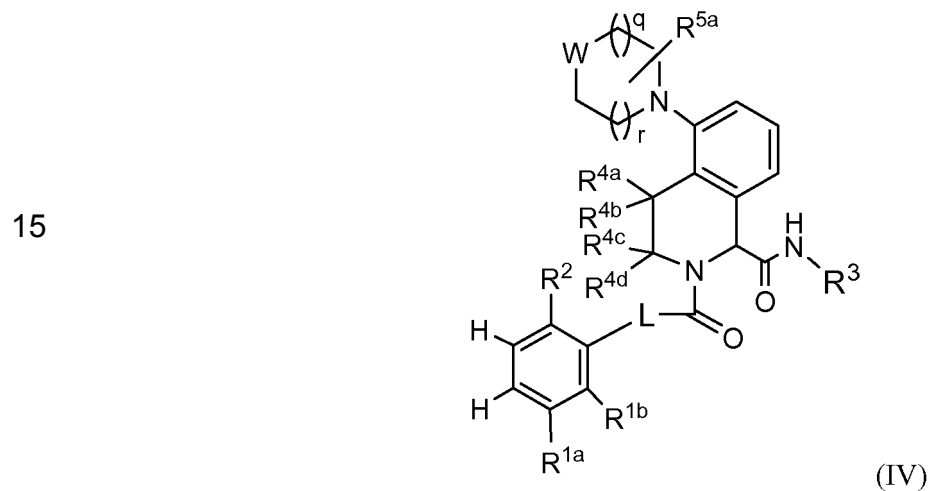
R^{1a} está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2} y metoxi;

25 R^{1b} está seleccionado del grupo que consiste en: H y halo;

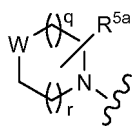
R^2 está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en: H, F, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-OCHF_2$, $-CO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CONH_2$, $-COOH$, triazol sustituido con R^{2a} y tetrazol sustituido con R^{2a} ;

5 R^3 está seleccionado del grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a} , heterociclo sustituido con 1-2 R^{3a} ; en donde el heterociclo está seleccionado del grupo que consiste en: piperidinilo, piridilo, indolilo y indazolilo.

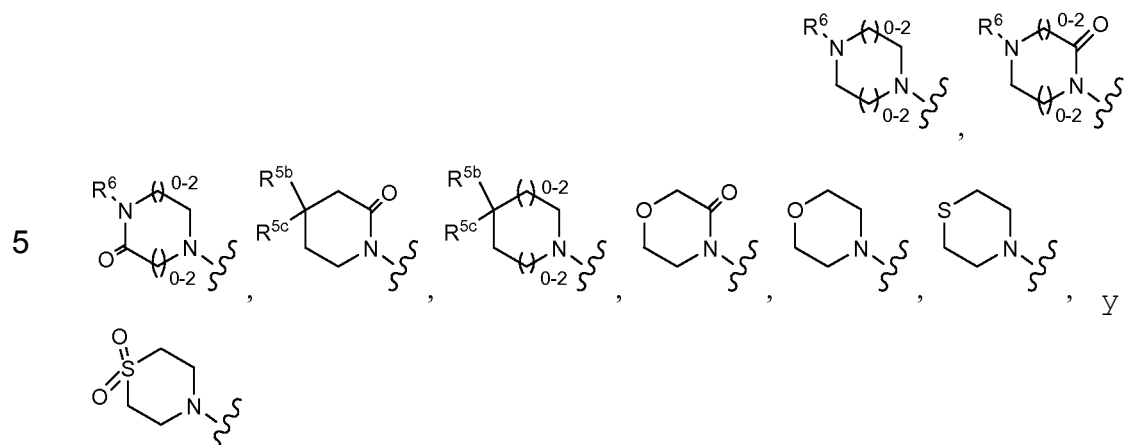
10 En un quinto aspecto, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (IV):



20 o sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, dentro del alcance del cuarto aspecto, en donde:

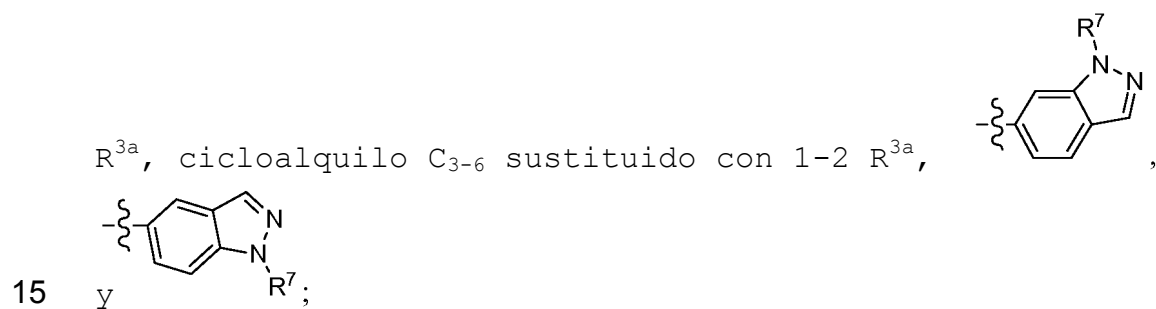


25 está seleccionado del grupo que consiste en:



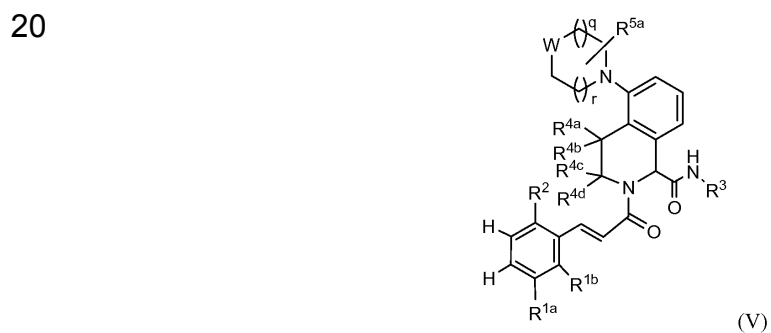
R^3 está seleccionado del grupo que consiste en:

10 fenilo sustituido con 1-2 R^{3a}, piridilo sustituido con 1-2



R⁷ está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄.

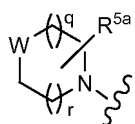
En un sexto aspecto, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (V):



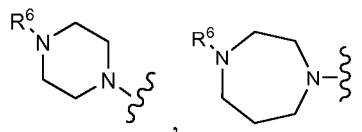
25 o sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos

farmacéuticamente aceptables, dentro del alcance del quinto aspecto, en donde:

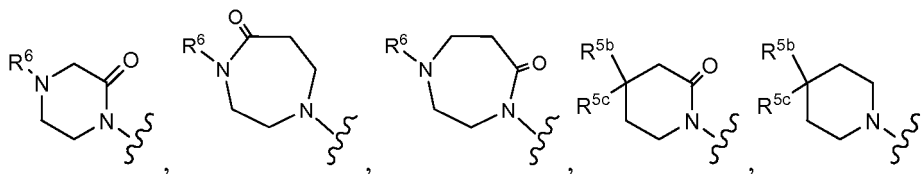
R³ está seleccionado del grupo que consiste en:
fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} y piridilo sustituido con 1-2

 $5 \quad R^{3a};$ 

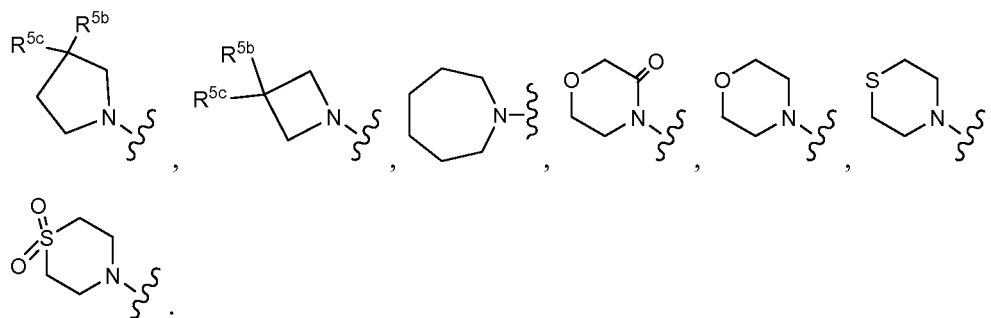
está seleccionado del grupo que consiste en:



10



15



20 R^{3a} , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} , CN, NH_2 , $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-CO_2(CH_2)_{1-2}O$ (alquilo C_{1-4}), $-CO_2(CH_2)_{1-2}CON$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-CONH_2$, $CONH$ (alquilo C_{1-4}), $-CON$ (alquilo C_{1-4}) $_2$; $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), R^8 , $-CONHR^8$ y $-CO_2R^8$;

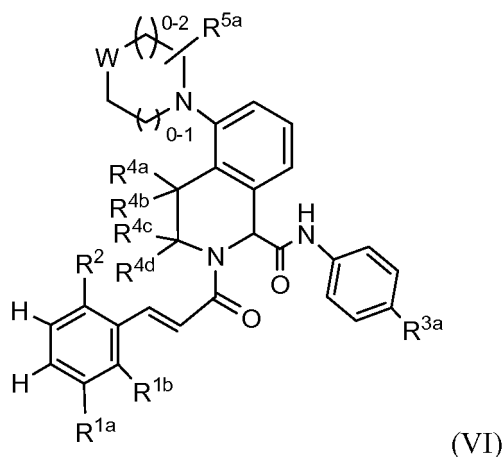
R^{5b} y R^{5c} están seleccionados, de modo
25 independiente, del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , OH,

CN, NH_2 , $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4} , $-\text{OCO}-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONR}^9(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, R^8 , $-\text{OR}^8$, $-\text{COR}^8$ y $-\text{CO}_2\text{R}^8$;

opcionalmente, R^{5b} y R^{5c} junto con el átomo de carbono al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NR^6 , O y $\text{S}(\text{O})_p$; en donde el heterociclo no está sustituido o está sustituido con $=\text{O}$; y

R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CO}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONH}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, R^8 , $-\text{COR}^8$ y $-\text{CO}_2\text{R}^8$.

En un séptimo aspecto, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (VI):



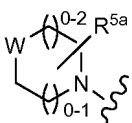
o sus estereoisómeros, tautómeros, sales

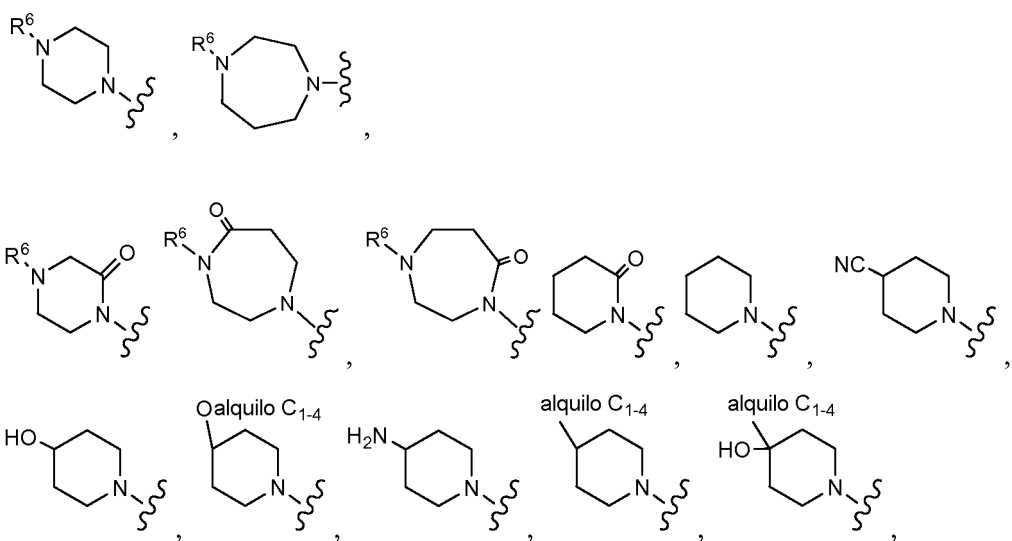
farmacéuticamente aceptables, dentro del alcance del sexto aspecto, en donde:

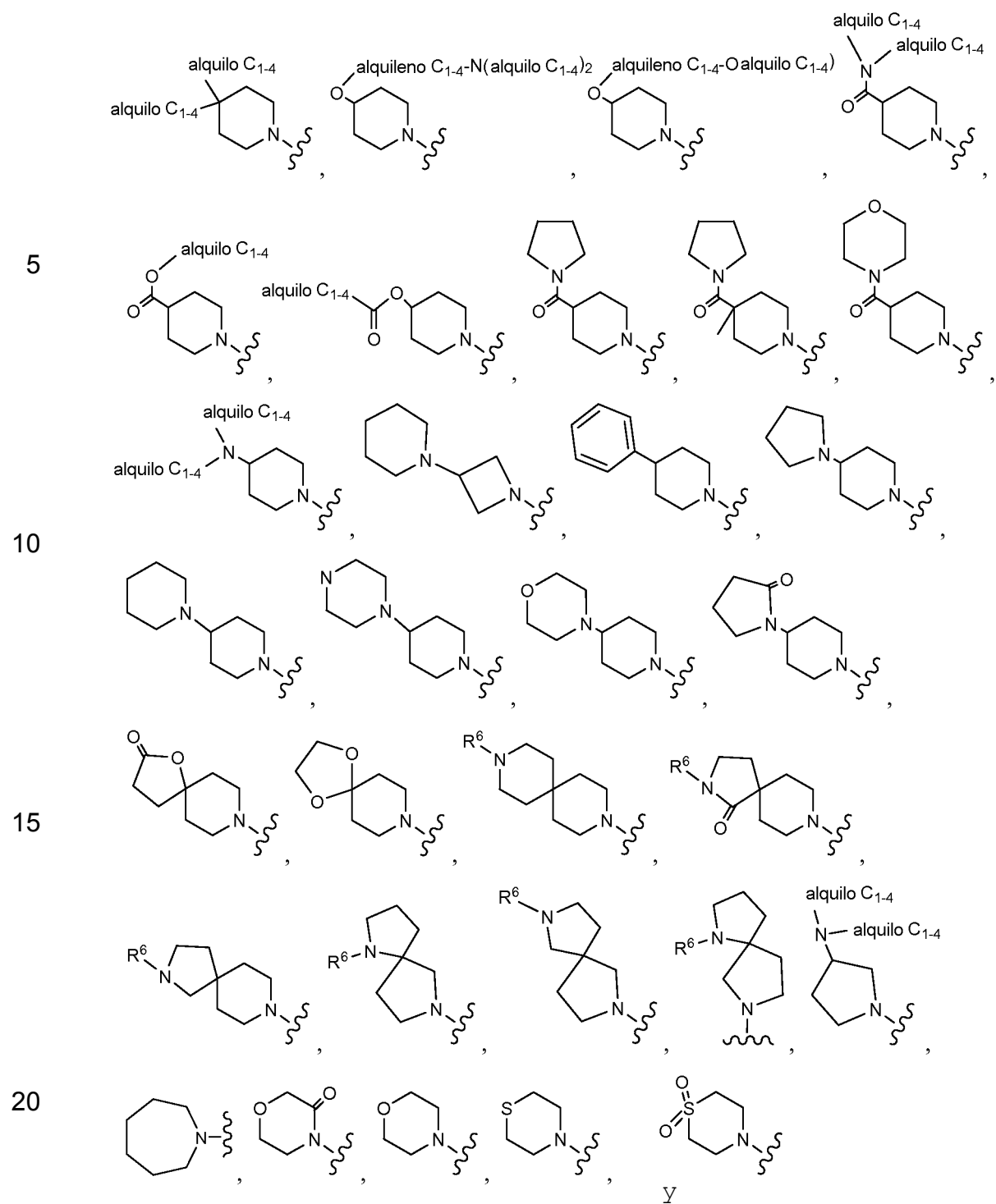
R^{1b} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en: H y F;

5 R^{3a} está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, CN, CO_2H , $-CO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-CO_2(CH_2)_{1-2}O$ (alquilo C_{1-4}), $-CO_2(CH_2)_{1-2}CON$ (alquilo C_{1-4})₂, $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_{1-4}), $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-CO_2$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-CO_2(CH_2)_{1-2}Ph$ y $-CO_2(CH_2)_{1-2}triazol$.

10 En un octavo aspecto, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (VI) o sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, dentro del alcance del séptimo aspecto, en donde:

15  está seleccionado del grupo que consiste en:

20 

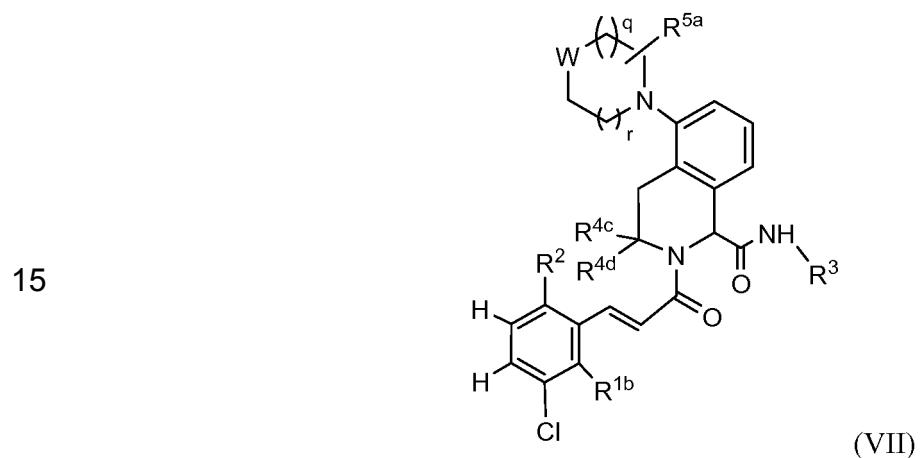


R^{3a} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en: H, F, Cl, CN, CO_2H , $-CO_2Me$, $-CO_2Et$, $-CO_2(i-Pr)$, $-CO_2(t-Bu)$, $-CO_2(n-Bu)$, $-CO_2(i-Bu)$, $-CO_2(CH_2)_2OMe$, -

$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{Me})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{fenilo})$, $-\text{CO}_2(\text{cicloalquilo } \text{C}_3-6)$ y $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{-triazol}$; y

R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,
 5 $\text{COCH}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH-alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH-alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONH-alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ y $-\text{CO}_2\text{-alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{Ph}$.

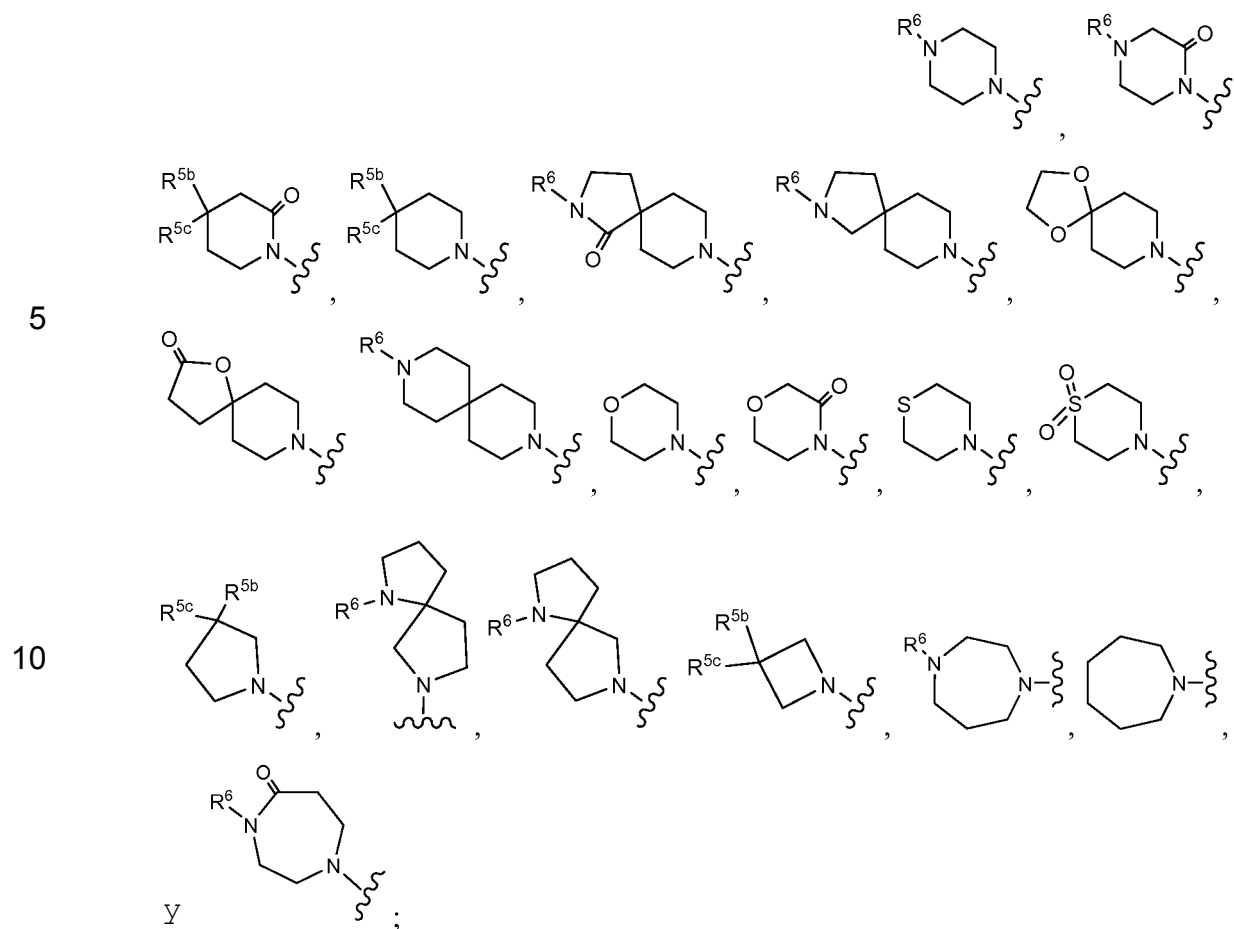
En un noveno aspecto, la presente invención incluye
 10 compuestos de la fórmula (VII):



o sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos
 20 farmacéuticamente aceptables, dentro del alcance del segundo aspecto, en donde:

R^{1b} está seleccionado del grupo que consiste en: H y F;

25 está seleccionado del grupo que consiste en:

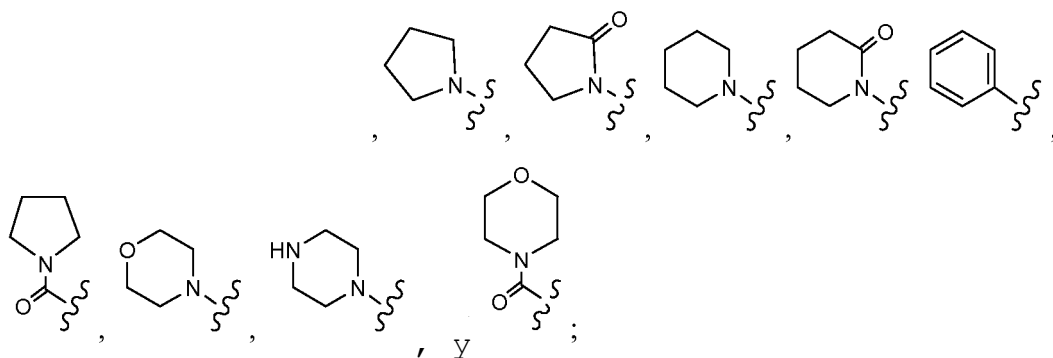


$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, CO_2Me , $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CO}_2(i\text{-Pr})$, $-\text{CO}_2(t\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(n\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(i\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{Me})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{-triazol}$ y $-\text{CO}_2(\text{ciclopentilo})$;

R^{4c} y R^{4d} están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en: H y Me;

R^{5b} y R^{5c} están seleccionados, de modo independiente entre sí, de: H, F, Me, Et, i-propilo, CN, OH, $-\text{OMe}$, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CON}(\text{Me})_2$, NH_2 , $-\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)\text{OMe}$,

10



15

R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, Me, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2(t\text{-butilo})$, $-\text{COMe}$, $-\text{CONHMe}$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$ y $-\text{CH}_2\text{Ph}$; y

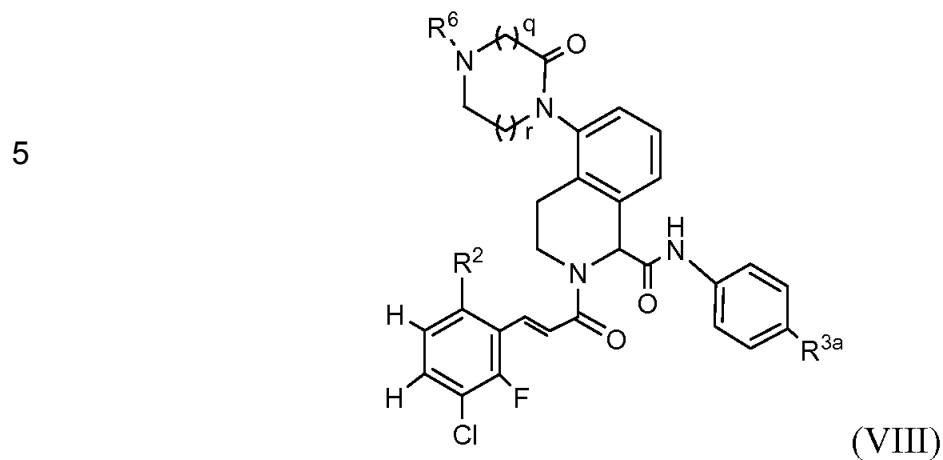
20

R^7 está seleccionado del grupo que consiste en: H y Me;

q, en cada aparición, está seleccionado de 0, 1 y 2; y

r, en cada aparición, está seleccionado de 0, 1 y 2.

En un décimo aspecto, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (VIII):



o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, dentro del alcance del noveno aspecto, en donde:

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃ y tetrazol;

15

R^{3a} está seleccionado del grupo que consiste en: H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu) y -NHCO₂Me;

20

R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, Me, -CO₂Me, -CO₂(*t*-butilo), -COMe y -CONHMe;

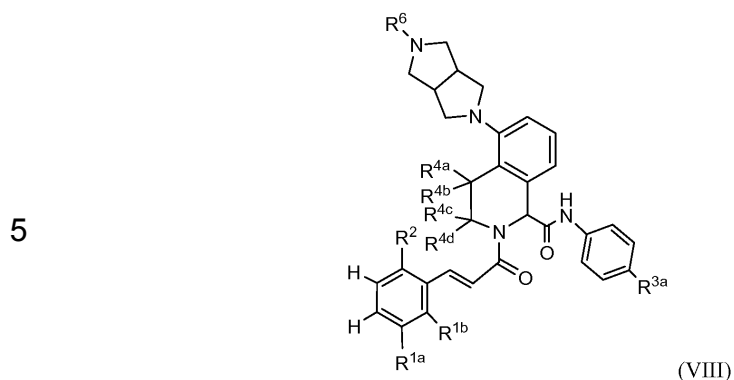
q es 1 ó 2; y

r es 1 ó 2.

En un onceavo aspecto, la presente invención

25

incluye compuestos de la fórmula (VIII):



o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

10 R^{1a} está seleccionado del grupo que consiste en: H, Cl, alquilo C_{1-2} y metoxi;

R^{1b} está seleccionado del grupo que consiste en: H y F;

15 R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , $-CO(\text{alquilo } C_{1-4})$, CO_2H , $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO(CH_2)_{0-2}NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-CO(CH_2)_{0-2}N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$;

R^{3a} está seleccionado del grupo que consiste en: H, F, Cl, CN, CO_2H , $-CO_2Et$ y $-CO_2(t-Bu)$.

20 En un decimosegundo aspecto, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, dentro del alcance del primer aspecto, en donde:

25 el anillo B es heteroarilo o heterociclo en puente, cada uno de los cuales contiene átomos de carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste

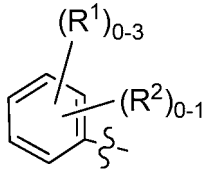
en N, NH, O y S(O)_p y cada uno sustituido con 1-3 R⁵;

R² está seleccionado del grupo que consiste en: H, F, CN, -CO(alquilo C₁₋₄), OH, -O(alquilo C₁₋₄), -OCHF₂, -CHF₂, -CF₃, triazol y tetrazol, en donde el triazol y tetrazol
5 están sustituidos con 0-2 R^{2a}; y

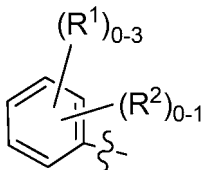
R⁵, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, CN, NH₂, -N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONR⁹(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, R⁸ y -COR⁸.

10 En otra modalidad, el anillo A es fenilo.

En otra modalidad, el anillo A es ciclohexilo.

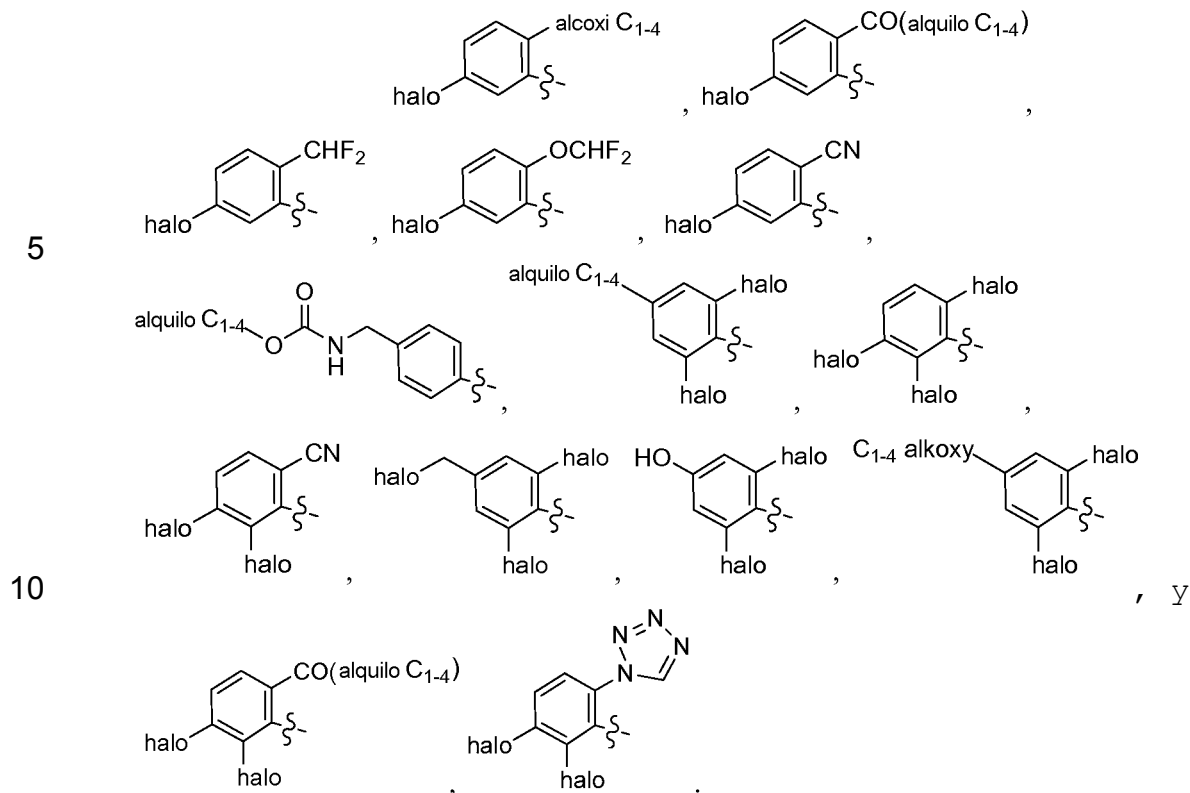
En otro aspecto, el anillo A es  en

15 donde R¹ está seleccionado, de modo independiente de cada aparición, del grupo que consiste en: halógeno, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), CN, CH₂F, CHF₂, OCHF₂ y -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados
20 de N, NR^c, O y S(O)_p, en donde el heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2a}.

En otro aspecto, el anillo A es  está

25 seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste

en:



15 En otra modalidad, L está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en: un enlace, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ y $-\text{CH}_2\text{NH}-$.

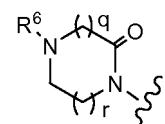
En otra modalidad, L está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en: un enlace, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{C}(\text{Me})=\text{CH}-$.

20

En otra modalidad, L está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en: un enlace, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}=\text{CH}-$.

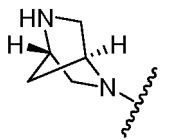
En otra modalidad, L es $-\text{CH}=\text{CH}-$.

25 En otra modalidad, el anillo B es

 , en donde R^6 es metilo o etilo; q y r están seleccionados, de modo independiente, de 0, 1 y 2.

En otra modalidad, el anillo B es

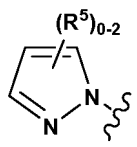
5



En otra modalidad, el anillo B es pirazol sustituido.

10

En otra modalidad, el anillo B es



En otra modalidad, R^3 es alquilo C_{1-4} sustituido con

15 R^{3a} .

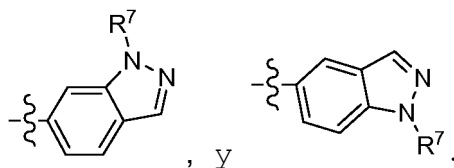
En otra modalidad, R^3 es fenilo sustituido con R^{3a} .

En otra modalidad, R^3 es ciclohexilo sustituido con R^{3a} .

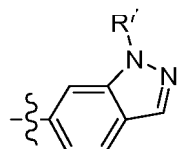
En otra modalidad, R^3 es un heterociclo sustituido

20

con R^{3a} y seleccionado de:

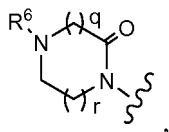


25

En otra modalidad, R^3 es  sustituido con

R^{3a} .

En otra modalidad, el anillo B es



5 en donde R^6 es metilo o etilo, q y r son, de modo independiente, un número entero seleccionado de 1 y 2; R^2 está seleccionado del grupo que consiste en: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃ y tetrazol; R^3 es fenilo sustituido con R^{3a} , en donde R^{3a} está seleccionado del grupo que consiste
 10 en: H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), - y NHCO₂Me;

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos ilustrados o uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos
 15 farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subgrupos de compuestos dentro del alcance de los ejemplos ilustrados o uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos
 20 farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores K_i del factor XIa ≤ 10 μ M.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores K_i del factor XIa ≤ 1 μ M.

25 En otra modalidad, los compuestos de la presente

invención tienen valores K_i del factor $X_{Ia} \leq 0.5 \mu M$.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores K_i del factor $X_{Ia} \leq 0.1 \mu M$.

II. OTRAS MODALIDADES DE LA INVENCION

5 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos
15 farmacéuticamente aceptables.

 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente aceptable de al menos uno de los compuestos
20 de la presente invención o uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

 En otra modalidad, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la presente invención.

25 En otra modalidad, la presente invención

proporciona un intermediario para preparar un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también
5 comprende agentes terapéuticos adicionales. En una modalidad preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde los agentes terapéuticos adicionales son un agente antiplaquetario o una de sus combinaciones. Con preferencia, los agentes antiplaquetarios son clopidogrel
10 y/o aspirina o una de sus combinaciones.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno tromboembólico que comprende la administración a un paciente que necesita del tratamiento y/o
15 prevención una cantidad terapéuticamente aceptable de al menos uno de los compuestos de la presente invención o uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad, la presente invención
20 proporciona un compuesto de la presente invención o uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o uno de
25 sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos

farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno tromboembólico.

En otra modalidad, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o
5 uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno tromboembólico.

En otra modalidad, la presente invención
10 proporciona un método para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno tromboembólico, que comprende: la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente aceptable de un primer y un segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un
15 compuesto de la presente invención o uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado de un segundo inhibidor del factor XIa, un agente anticoagulante, un agente
20 antiplaquetario, un agente inhibidor de trombina, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico. Con preferencia, el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado de warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobano,
25 aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina,

mefenamato, droxicam, diclofenac, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, desulfatohirudina, activador de plasminógeno tisular, activador de plasminógeno tisular modificado, 5 anistreplasa, uroquinasa y estreptoquinasa. Con preferencia, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Con preferencia, los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una de sus combinaciones.

10 El trastorno tromboembólico incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos. Los ejemplos del 15 trastorno tromboembólico incluyen, pero sin limitación, angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación atrial, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ataque apopléjico, aterosclerosis, enfermedad 20 arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes, dispositivos médicos o 25 procedimientos en los que la sangre se expone a una

superficie artificial que promueve trombosis.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio que comprende: administración a
5 un paciente que necesita del tratamiento y/o prevención de una cantidad terapéuticamente aceptable de al menos uno de los compuestos de la presente invención o uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos del trastorno
10 inflamatorio incluyen, pero sin limitación, sepsis, síndrome de distrés respiratorio agudo y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la
15 presente invención y agentes terapéuticos adicionales para un uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agentes terapéuticos adicionales para un
20 uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno tromboembólico.

La presente invención se puede llevar a cabo en otras formas específicas sin apartarse de su espíritu o sus atributos esenciales. Esta invención comprende todas las
25 combinaciones de aspectos preferidos de la invención

observadas en la presente. Se entiende que todas y cada una de las modalidades de la presente invención se pueden tomar en conjunto con cualquier otra modalidad o modalidades para describir modalidades adicionales. También se ha de entender
5 que cada elemento individual de las modalidades es su propia modalidad independiente. Por otra parte, cualquier elemento de una modalidad se entiende combinado con todos y cada uno de los otros elementos de cualquier modalidad para describir una modalidad adicional.

10 III. QUÍMICA

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones anexas, una fórmula química o nombre químico dado puede comprender todos los estereoisómeros y los isómeros ópticos y sus racematos en que existen estos isómeros. A menos que se
15 indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de enlaces dobles C=C, enlaces dobles C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos
20 estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans (o *E* y *Z*) de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden
25 aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas

ópticamente activas se pueden preparar por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procesos usados para preparar compuestos de la presente invención y los

5 intermediarios preparados en la presente se consideran parte de la presente invención. Cuando los productos enantioméricos o diastereoméricos se preparan, se pueden separar por medio de métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización de fraccionamiento. Según las

10 condiciones de proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o salina. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si se desea esto, una forma de un compuesto se pueden convertir en

15 otra forma. Una base libre o ácido libre se pueden convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre u otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, su

20 forma libre y sus sales pueden existir en formas tautoméricas múltiples, en donde los átomos de hidrógeno se transponen en otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reordenan consecuentemente. Se ha de entender que todas las formas tautoméricas, siempre

25 que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en el ordenamiento de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se
5 refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes moleculares entre sí y no se pueden superponer. 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
10 cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición está desprovista de actividad óptica.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de un átomo de carbono quiral. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan tal como se
15 describe en la presente para indicar configuraciones atómicas respecto de una molécula de núcleo y se pretenden usar como se define en la literatura (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68, 2193-2222 (1996)).

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

Tal como se usa en la presente, el término "alquilo" o "alquilenno" pretende incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena tanto lineal como ramificada con la cantidad específica de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquilenno), 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" denota alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Grupo alquilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido con al menos un hidrógeno reemplazado por otro grupo químico. Los grupos alquilo de ejemplo 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 "alquilenno C₀", pretende denotar un enlace directo.

Alquilenno" o "alquilenno" pretende incluir cadenas hidrocarbonadas de configuración ya sea lineal o ramificada con la cantidad especificada de átomos de carbono y uno o varios, con preferencia uno o dos enlaces dobles de carbono-carbono que se pueden producir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquilenno C₂ a C₆" o "alquilenno C₂₋₆" (o alquilenno), pretende incluir grupos alquilenno C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquilenno

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.

5 "Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas hidrocarbonadas de configuración ya sea lineal o ramificada que tiene uno o varios, con preferencia uno a tres enlaces triples de carbono-carbono que se pueden producir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por
10 ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etenilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un
15 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 grupos alcoxi de ejemplo incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi. De modo similar, "alquiltio" o
20 "tioalcoxi" representa un grupo alquilo tal como se definió con anterioridad con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y
25 yodo. "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarbonados

alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o varios halógenos. Los ejemplo del haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretenden incluir grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de

10 cadena lineal como ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituido con 1 o varios átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo tal como se definió con anterioridad con la

15 cantidad indicada de átomos de carbono unidos 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

20 pentafluorotoxi. De modo similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo tal como se definió con anterioridad con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

25 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos

5 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y
norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados tales como
1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo están incluidos en
la definición de "cicloalquilo".

10 "residuo carbocíclico" pretende implicar cualquier anillo de
hidrocarburo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7
u 8 miembros o anillo de hidrocarburo bicíclico o tricíclico
de 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 miembros, cualquiera de los
cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado,
15 insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos
incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo,
ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo,
cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo,
ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo,
20 [3,3,0]biciclooctano, [4,3,0]biciclononano,
[4,4,0]biciclododecano (decalina), [2,2,2]biciclooctano,
fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo,
antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Tal como se
mostró con anterioridad, los anillos en puente también están
25 incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo,

[2,2,2]biciclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Un anillo en puente se produce cuando o varios 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 en puente, los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden estar presentes también en el puente.

Tal como se usa en la presente, el término "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende implicar un sistema de anillos carbocíclicos estable de 9 ó 10 miembros que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono. Uno de los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo benzo fusionado con un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 ó 6 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico se puede unir con su grupo pendiente en cualquier átomo de carbono que resulta en una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en la presente se puede sustituir 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.

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos monocíclicos o policíclicos aromáticos 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* (13th 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 "residuo aromático" puede no estar sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos, con preferencia 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

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

Tal como se usa en la presente, el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" pretende implicar un anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6 ó 7

miembros o anillo heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos antes definidos está fusionado con un anillo 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 ó 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido con un grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que, cuando la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo excede 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo no sea superior a 1. Cuando se usa el término "heterociclo", pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin

limitación, acridinilo, azetidínilo, azocinilo,
 bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo,
 benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo,
 benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo,
 5 benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, bencimidazolinilo,
 carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo,
 cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-
 ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo,
 furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-
 10 indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo,
 indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoóilo,
 isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo,
 isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo,
 isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo,
 15 metilenedioxifenilo, 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,
 20 fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo,
 fenoxatiínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo,
 piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo,
 pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo,
 pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo,
 25 piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo,

piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-
 pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo,
 quinolinilo, 4H-quinolizininilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo,
 tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo,
 5 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,
 10 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y
 xantenilo. También están incluidos el anillo fusionado y los
 compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los anteriores
 heterociclos.

Los ejemplos de los heterociclos de 5 a 10 miembros
 15 incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo,
 pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo,
 piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo,
 tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo,
 oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo,
 20 tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo,
 triazolilo, bencimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo,
 benzotiofuranilo, benztetrazolilo, benzotriazolilo,
 benzisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo,
 benztiazolilo, benzisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo,
 25 octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo,

tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

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

Tal como se usa en la presente, la expresión
 15 "bicíclico heterociclo" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende significar un sistema de anillo heterocíclico estable de 9 ó 10 miembros que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, del grupo
 20 que consiste en N, O y S. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno de los cuales está fusionado a un segundo anillo. El segundo anillo
 25 es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros que es saturado,

parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

5 El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido con su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en la presente puede estar sustituido en el átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno
10 si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor a 1.

15 Los ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo,
20 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Tal como se usa en la presente, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende implicar
25 hidrocarburos aromáticos estables monocíclicos y policíclicos

que incluyen al menos un miembro del anillo de heteroátomo tales como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, 5 pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benztiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, 10 benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno es sustituido o no sustituido (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 15 decir, N=O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 ó 2).

Los anillos en puente también están incluidas en la definición de heterociclo. Un anillo en puente se produce cuando uno o varios átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos 20 de anillos en puente 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 en puente, 25 los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden

estar presentes en el puente.

El término "contraión" se usa para representar una especie con carga negativa tales como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

5 Cuando se usa un anillo de puntos dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo pueda ser saturada, parcialmente saturada o insaturada.

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

En los casos en los que haya átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente
25 invención, se pueden convertir en N-óxidos por tratamiento

con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de esta invención. Así, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su
5 derivado de N-óxido ($N \rightarrow O$).

Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición de cualquier otra aparición. Así, por ejemplo, si
10 se muestra un grupo sustituido con 0-3 grupos R, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R y en cada aparición R está seleccionado, de modo independiente, de la definición de R. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles
15 sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace con un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces este sustituyente se puede unir con cualquier átomo en el
20 anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo en el que tal sustituyente está unido con el resto del compuesto de una fórmula dada, entonces el sustituyente se puede unir por medio de cualquier átomo en tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son
25 permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado

compuestos estables.

La frase "farmacéuticamente aceptables" se emplea en la presente para referirse a estos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son apropiados, dentro del alcance de juicio médico, para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, y/u otro problema o complicación, correlacionados con una relación razonable de riesgo/beneficio.

Tal como se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto principal se modifica preparando su ácido o base. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales minerales o de ácidos orgánicos de sales 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 principal formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas de ácidos orgánicos tales como ácido acético,

propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, 5 toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico e isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto principal que contiene un resto básico o ácido por 10 medio de métodos químicos convencionales. En general, estas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se 15 prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales apropiadas se hallan en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya descripción se incorpora en la presente por referencia.

20 Además, los compuestos de la fórmula I pueden tener formas profarmacológicas. Cualquier compuesto que se convertirá in vivo para proporcionar un agente bioactivo (es decir, un compuesto de la fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y el espíritu de la invención. Se conocen bien 25 diversas formas de profármacos en el arte. Para ejemplos de

estos derivados profarmacológicos, ver:

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

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

10 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).

15 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos hidrolizando en el cuerpo para obtener compuestos de la fórmula I *per se*. Estos profármacos se administran con preferencia por vía oral cuando la

20 hidrólisis en muchas instancias se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral se puede usar cuando el éster *per se* es activo o en aquellas instancias en las que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres

25 fisiológicamente hidrolizables de compuestos de la fórmula I

incluyen alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-bencilo, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoil C₁₋₆-oxi-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloioximetilo o propioniloioximetilo), alcoxi C₁₋₆-carboniloxi-alquilo C₁₋₆ (por
5 ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloioximetilo, gliciloioximetilo, fenilgliciloioximetilo, (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. Estos ésteres pueden
10 ser preparados por técnicas convencionales conocidas en el arte.

La preparación de los profármacos es bien conocida en el arte y se describe, por ejemplo, en *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, King, F. D., ed. The
15 Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA y Wiley-VCH, Zurich, Suiza (2003); *The Practice of Medicinal Chemistry*, Wermuth, C. G., ed., Academic Press, San Diego, CA (1999).

20 La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de
25 hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de

carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos isotópicamente rotulados de la invención se pueden preparar en general por medio de técnicas convencionales conocidas por los expertos en el arte o por medio de procesos análogos a los descritos en la presente, usando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado en lugar del reactivo no rotulado empleado de otra forma. Estos compuestos tienen una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unir proteínas blanco o receptores o para compuestos de imágenes de esta invención ligados a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

"Compuesto estable" y "estructura estable" indican un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir a un aislamiento a un grado de utilidad de pureza de una mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ o $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

El término "solvato" implica una asociación física de un compuesto de esta invención con una o varias moléculas de solvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye ligación de hidrógeno. En ciertas instancias, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o varias moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Las

moléculas de solvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición sin orden. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de solvente. "Solvato" comprende solvatos en fase de solución y aislables. Los solvatos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen en general en el arte.

Las abreviaturas tal como se usan en la presente, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" 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 o horas, "ta" para temperatura ambiente, "RT" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." Para concentrado, "sat" para saturado, "MW" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "MS" o "Espec de masa" para espectrometría de masa, "ESI" para espectroscopia de masa de ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masa de alta resolución, "LCMS" para espectrometría de masa por

cromatografía líquida, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC en fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopia por resonancia magnética nuclear, "nOe" para
 5 espectroscopia nuclear de efecto Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para amplio, "Hz" para hertz y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un
 10 experto en el arte.

	Me	Metilo
	Et	Etilo
	Pr	Propilo
	<i>i</i> -Pr	Isopropilo
15	Bu	Butilo
	<i>i</i> -Bu	Isobutilo
	<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -butilo
	Ph	Fenilo
	Bn	Bencilo
20	Boc o BOC	<i>ter</i> -butiloxicarbonilo
	AcOH o HOAc	Ácido acético
	AlCl ₃	Cloruro de aluminio
	AIBN	Azobisisobutironitrilo
	BBr ₃	Tribromuro de boro
25	BCl ₃	Tricloruro de boro

	BEMP	2-ter-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
	Reactivo de BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio
5	Reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato
	CBz	Carbobenciloxi
	DCM o CH_2Cl_2	Diclorometano
	CH_3CN o ACN	Acetonitrilo
10	CDCl_3	deutero-cloroformo
	CHCl_3	Cloroformo
	mCPBA o m-CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
	Cs_2CO_3	Carbonato de cesio
15	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	Acetato de cobre (II)
	Cy_2NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
	DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
	DCE	1,2-dicloroetano
	DEA	Dietilamina
20	Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
	DIC o DIPCDI	Diisopropilcarbodiimida
	DIEA, DIPEA	diisopropiletilamina (base de Hunig)
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
25	DME	1,2-dimetoxietano

	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	cDNA	ADN complementario
5	Dppp	(R) - (+) -1,2- bis(difenilfosfino)propano
	DuPhos	(+) -1,2-bis((2S,5S)-2,5- dietilfosfolano)benceno
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'- etilcarbodiimida
10	EDCI	Clorhidrato de N-(3- dimetilaminopropil)-N'- etilcarbodiimida
	EDTA	Ácido etilendiamintetraacético
	(S,S)-	trifluorometansulfonato de (+)-1,2-
15	EtDuPhosRh(I)	bis((2S,5S)-2,5 -dietilfosfolano)bencen(1,5- ciclooctadien)rodio (I)
	Et ₃ N o TEA	Trietilamina
	EtOAc	acetato de etilo
20	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOH	Etanol
	GMF	filtro de microfibra de vidrio
	Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2- imidazolidiniliden)dicloro(fenil metilen)(triiciclohexilfosfina)
25		

		rutenio
	HCl	ácido clorhídrico
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
5	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxin-1-etansulfónico
	Hex	Hexano
	HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
10	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	KOAc	acetato de potasio
	K ₃ PO ₄	fosfato de potasio
	LAH	hidruro de litio y aluminio
15	LG	grupo saliente
	LiOH	hidróxido de litio
	MeOH	Metanol
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
20	NaCl	cloruro de sodio
	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
25	Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio

	Na_2SO_4	sulfato de sodio
	NBS	N-bromosuccinimida
	NCS	N-clorosuccinimida
	NH_3	Amoníaco
5	NH_4Cl	cloruro de amonio
	NH_4OH	hidróxido de amonio
	OTf	triflato o trifluorometansulfonato
	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0)
10	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	acetato de paladio (II)
	Pd/C	paladio sobre carbón
	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)- ferroceno]dicloropaladio (II)
	Ph_3PCl_2	dicloruro de trifenilfosfina
15	PG	grupo protector
	POCl_3	oxicloruro de fósforo
	i-PrOH o IPA	Isopropanol
	PS	Poliestireno
	SEM-Cl	cloruro de 2- (trimetisilil)etoximetilo
20	SiO_2	óxido de sílice
	SnCl_2	cloruro de estaño (II)
	TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TFA	ácido trifluoroacético
25	THF	tetrahidrofurano

TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
T3P	anhídrido de ácido propanfosfónico
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden
5 prepararse en una cantidad de maneras conocidas del experto
en el arte de la síntesis orgánica. Los compuestos de la
presente invención se pueden sintetizar usando los métodos
descritos a continuación, junto con métodos sintéticos
conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o
10 mediante variaciones de los mismos como apreciarán los
expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen sin
limitación los descritos a continuación. Las reacciones se
llevan a cabo en un solvente o en una mezcla de solventes
apropiada para los reactivos y materiales empleados y
15 adecuado para las transformaciones que se están llevando a
cabo. Se entenderá por los expertos en la técnica de la
síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la
molécula debe ser compatible con las transformaciones
propuestas. Esto a veces requerirá una evaluación para
20 modificar el orden de las etapas de síntesis o para
seleccionar un esquema de reacción de proceso en particular
frente a otro con el fin de obtener un compuesto deseado de
la invención.

También se reconocerá que otra consideración
25 importante en la planificación de cualquier vía de síntesis

en este campo es la elección juiciosa del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una revisión competente que describe las muchas
5 alternativas posibles para el profesional capacitado puede encontrarse en Greene et al (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley-Interscience (1999)).

IV. BIOLOGÍA

Si bien la coagulación sanguínea es esencial para
10 la regulación de la hemostasia de un organismo, también interviene en muchos procesos patológicos. En la trombosis, puede formarse un coágulo de sangre, o trombo, el que puede obstruir la circulación local, causando isquemia y daño a órganos. Como alternativa, en un proceso conocido como
15 embolia, el coágulo puede ser desalojado y posteriormente quedar atrapado en un vaso distal, donde, nuevamente, causa isquemia y daño orgánico. Las enfermedades derivadas de la formación de trombos patológicos se refieren colectivamente como trastornos tromboembólicos que incluyen síndrome
20 coronario agudo, angina inestable, infarto de miocardio, trombosis en la cavidad del corazón, accidente vascular isquémico, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, ataque isquémico transitorio, y embolia pulmonar. Además, la trombosis se produce sobre superficies
25 artificiales en contacto con la sangre, lo que incluye

catéteres, stents, válvulas cardíacas artificiales y membranas de hemodiálisis.

Algunas condiciones contribuyen al riesgo de desarrollar trombosis, por ejemplo, las alteraciones de las
5 paredes de los vasos, los cambios en el flujo de la sangre, y las alteraciones en la composición del compartimento vascular. Estos factores de riesgo se conocen colectivamente como "triada de Virchow" (*Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice*, 5th Ed., p. 853, Colman,
10 R.W. et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins (2006))

Se administran frecuentemente agentes antitrombóticos a pacientes en riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica debido a la presencia de uno o más factores de riesgo que predisponen, de la triada de Virchow,
15 para prevenir la formación de un trombo oclusivo (prevención primaria). Por ejemplo, en un entorno de cirugía ortopédica (por ejemplo, reemplazo de cadera y rodilla), es frecuente administrar un agente antitrombótico antes de un procedimiento quirúrgico. El agente antitrombótico
20 contrarresta el estímulo protrombótico ejercido por las alteraciones del flujo vascular (estasis), potenciales lesiones quirúrgicas de la pared vascular, así también como los cambios en la composición de la sangre debido a la respuesta de fase aguda relacionada con la cirugía. Otro
25 ejemplo de la utilización de un agente antitrombótico para la

prevención primaria es la dosificación con aspirina, un inhibidor de la activación de las plaquetas, en pacientes con riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular trombótica. Los factores de riesgo bien reconocidos en este

5 entorno incluyen la edad, el sexo masculino, la hipertensión, la 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

10 mutaciones en el factor V (también conocido como el factor V Leiden) y factores de riesgo adicionales (por ejemplo, embarazo) reciben dosis con anticoagulantes para evitar la recurrencia de trombosis venosa. Otro ejemplo implica la prevención secundaria de accidentes cardiovasculares en

15 pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio o de síndrome coronario agudo. En un entorno clínico, puede utilizarse una combinación de aspirina y clopidogrel (o de otras tienopiridinas), para prevenir un segundo accidente trombótico.

20 Los agentes antitrombóticos también se administran para tratar el estado de la enfermedad (es decir, para detener su desarrollo) después de que el mismo ya ha comenzado. Por ejemplo, los pacientes con trombosis venosa profunda son tratados con anticoagulantes (por ejemplo,

25 heparina, warfarina o LMWH) para evitar un mayor desarrollo

de la oclusión venosa. Con el tiempo, estos agentes también provocar una regresión del estado de enfermedad debido a que el equilibrio entre los factores protrombóticos y las trayectorias anticoagulantes/profibrinolíticas se ha cambiado

5 a favor de estas últimas. Los ejemplos de sobre el lecho vascular arterial incluyen el tratamiento de los pacientes con infarto agudo de miocardio o con síndrome coronario agudo mediante aspirina y clopidogrel, para prevenir el mayor desarrollo de oclusiones vasculares que finalmente conducen a

10 una regresión de las oclusiones trombóticas.

Por lo tanto, los agentes antitrombóticos se utilizan ampliamente para la prevención primaria y secundaria (es decir, para la profilaxis o reducción del riesgo) de los trastornos tromboembólicos, así como para el tratamiento de

15 un proceso trombótico ya existente. Los fármacos que inhiben la coagulación de la sangre, o anticoagulantes, son "agentes cruciales para la prevención y tratamiento de trastornos tromboembólicos" (Hirsh, J. et al., *Blood*, 105:453-463 (2005)).

20 Una forma alternativa de inicio de la coagulación es operativa cuando la sangre se expone a superficies artificiales (por ejemplo, durante la hemodiálisis, cirugía cardiovascular "con bomba", injertos de vasos, sepsis bacteriana), sobre superficies celulares, receptores

25 celulares, residuos celulares, ADN, ARN, y matrices

extracelulares. Este proceso también se denomina "activación por contacto". La absorción superficial del factor XII conduce a un cambio conformacional en la molécula del factor XII, facilitándose de modo la activación de manera de obtener

5 moléculas proteolíticas del factor XII (factor XIIa y factor XIIIf). El factor XIIa (o XII) tiene una cantidad de proteínas diana, inclusive la precalicreína plasmática y el factor XI. La calicreína plasmática activa activa más aún el factor XII, lo que conduce a una amplificación de la

10 activación por contacto. Como alternativa, la serina proteasa prolilcarboxilpeptidasa puede activar la calicreína plasmática complejada con quinínógeno de alto peso molecular en un complejo multiproteico formado en la superficie de las células y matrices (Shariat-Madar et al., *Blood*, 108:192-199

15 (2006)). La activación por contacto es un proceso mediado por superficie responsable en parte de la regulación de la trombosis y de la inflamación, y está mediada, al menos en parte, por las trayectorias fibrinolítica, del complemento, quinínógeno/quinina y otras trayectorias humorales y

20 celulares (para una revisión, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostasis and Thrombosis*, pp 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, AH, "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage* pp 105-128 (1998)). La relevancia biológica del sistema de activación por

25 contacto para las enfermedades tromboembólicas está

respaldada por el fenotipo de los ratones deficientes en factor XII. Más específicamente, unos ratones con deficiencia en factor XII fueron protegidos contra la oclusión vascular trombótica en varios modelos de trombosis, así como también en modelos de accidente vascular y fenotipo de los ratones deficientes en XII era idéntico al de los ratones deficientes en 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 halla corriente abajo con respecto al factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de los ratones deficientes en XII y XI, sugiere que el sistema de activación por contacto podría desempeñar un papel importante en la activación del factor XI *in vivo*.

El Factor XI es un zimógeno de una serina proteasa de tipo tripsina y se halla presente en plasma con una concentración relativamente baja. La activación proteolítica en un enlace interno R369-I370 produce una cadena pesada (369 aminoácidos) y una cadena ligera (238 aminoácidos). Este último contiene una triada típica de tipo tripsina triada (H413, D464 y S557). Se cree que la activación del factor XI por la trombina ocurre sobre superficies cargadas negativamente, más probablemente sobre la superficie de las plaquetas activadas. Las plaquetas contienen sitios específicos de elevada 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 el factor IX como su sustrato macromolecular normal. (Galiani, D., *Trends Cardiovasc. Med.*, 10:198-204 (2000)).

5 Además de los mecanismos de retroalimentación de activación descritos anteriormente, la trombina activa el inhibidor de fibrinólisis activado por trombina (TAFI, por sus siglas en inglés), una carboxipeptidasa de plasma que escinde los residuos de lisina y arginina C-terminal sobre la
10 fibrina, reduciéndose la capacidad de la fibrina para reforzar la activación del plasminógeno dependiente del activador del plasminógeno de tipo tejido (t-PA). En la presencia de anticuerpos para FXIa, la lisis del coágulo puede ocurrir más rápidamente independiente de la
15 concentración plasmática de TAFI. (Bouma, BN et al., *Thromb. Res.*, 101:329-354 (2001)). Por lo tanto, se prevé que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y profibrinolíticos.

 Mayor evidencia de los efectos anti-tromboembólicos
20 del apuntado al factor XI se deriva de ratones con deficiencia de factor XI. Se ha demostrado que la deficiencia completa de FXI protegía los ratones contra la trombosis de las arterias coronarias, inducida por cloruro férrico (FeCl₃) (Rosen et al, *Thromb Haemost*, 87:774-777
25 (2002), Wang et al, *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005)).

Además, la deficiencia de factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de la deficiencia completa de proteína C (Chan et al., *Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001)). Además, los anticuerpos de bloqueo de función, reactivo de babuino, con
5 respecto al factor XI humano, protege contra babuino arterial - trombosis de shunt arterial-venoso de babuino (Gruber et al, *Blood*, 102:953-955 (2003).). La evidencia de un efecto antitrombótico de los inhibidores de moléculas pequeñas de factor XIa se revela también en la Solicitud de Patente
10 publicada de los EE.UU. N ° 2004/0180855A1. En conjunto, estos estudios sugieren que el apuntado al factor XI reducirá la propensión a enfermedades trombóticas y tromboembólicas.

La evidencia genética indica que el factor XI no es necesario para la homeostasis normal, lo que implica un
15 perfil de seguridad superior del mecanismo de factor XI en comparación con mecanismos antitrombóticos que compiten entre si. A diferencia con la hemofilia A (deficiencia de factor VIII) o de la hemofilia B (deficiencia de factor IX), las mutaciones del gen del factor XI causantes de la deficiencia
20 del factor XI (hemofilia C) resultan en diátesis de sangrado suave a moderada caracterizada principalmente por hemorragia postoperatoria o postraumática, pero rara vez espontánea. El sangrado posoperatorio se produce principalmente en el tejido con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena
25 (por ejemplo, cavidad oral, y el sistema urogenital). La

mayoría de los casos se identifican fortuitamente por la prolongación preoperatoria de un aPTT (sistema intrínseco) sin ningún historial de sangrado previo.

La mayor seguridad de la inhibición de XIa como una
5 terapia anticoagulante está respaldada además por el hecho de que los ratones de Factor XI knock-out, que no tienen proteína de factor XI detectable, experimentan un desarrollo normal, y tienen un período de vida normal. No se ha observado una evidencia de sangrado espontáneo. El aPTT
10 (sistema intrínseco) se prolonga en un manera función de la dosis de gen. Curiosamente, incluso después de una estimulación severa del sistema de coagulación (transección de cola), el tiempo de sangrado no se prolonga significativamente en comparación con sus compañeros de
15 camada de tipo salvaje y heterocigotos. (Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al, *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997)) En conjunto, estas observaciones sugieren que los altos niveles de inhibición del factor XIa deberían ser bien tolerados.
20 Esto está en contraste con los experimentos de apuntado de genes con otros factores de coagulación, con exclusión del factor XII.

La activación del factor XI *in vivo* puede determinarse mediante la formación de complejos inhibidor de
25 C1 o antitripsina alfa 1. En un estudio de 50 pacientes con

infarto agudo de miocardio (AMI), aproximadamente el 25% de los pacientes tenían valores por encima del límite superior normal del ELISA del complejo. Este estudio puede ser visto como evidencia de que al menos en una subpoblación de

5 pacientes con AMI, el factor de activación XI contribuye a la formación de trombina (Minnema, MC et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000)). Un segundo estudio establece una correlación positiva entre el grado de arteriosclerosis coronaria y el factor XIa en complejo con

10 antitripsina α 1 (Murakami, T. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113 (1995)). En otro estudio, los niveles de factor XI por encima del percentil 90 en pacientes se asociaron con un riesgo 2,2 veces mayor de trombosis venosa (Meijers, JCM et al., *N. Engl. J. Med.*,

15 342:696-701 (200)).

La calicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa de tipo tripsina y se halla presente en el plasma con una concentración de 35 a 50 ug/mL. La estructura génica es similar a la del factor XI. En general, la

20 secuencia de aminoácidos de la calicreína plasmática tiene 58% de homología con el factor XI. La activación proteolítica por el factor XIIa en un enlace interno I389-R390 permite obtener una cadena pesada (371 aminoácidos) y una cadena liviana (248 aminoácidos). El sitio activo de la

25 calicreína plasmática está contenido en la cadena liviana.

La cadena liviana de la calicreína plasmática reacciona con inhibidores de proteasas, inclusive macroglobulina α 2 e inhibidor C1. Curiosamente, la heparina acelera significativamente la inhibición de la calicreína plasmática por la antitrombina III en presencia de quinínógeno de alto peso molecular (HMWK). En la sangre, la mayoría de la calicreína plasmática circula en complejo con HMWK. La calicreína plasmática escinde HMWK de manera de liberar bradisinina. La liberación de bradisinina tiene como resultado un incremento de la permeabilidad vascular y vasodilatación (para una repaso general, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostasis and Thrombosis* pp 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier AH, "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, pp 105-128 (1998)).

Además, se prefiere encontrar nuevos compuestos con actividad mejorada en ensayos de coagulación in vitro, en comparación con conocidos inhibidores de serina proteasa, tales como el ensayo de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) o el ensayo de tiempo de protrombina (PT, por sus siglas en inglés). (Para una descripción de las pruebas de aPTT y de PT, ver, Goodnight, SH et al, "Screening Tests of Hemostasis", *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*, 2nd Ed., pp. 41-51, McGraw-Hill, Nueva York (2001)).

También es deseable y preferible encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los conocidos inhibidores de serina proteasa, en una o más de las siguientes categorías que se dan como
5 ejemplos, y que no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluida la biodisponibilidad oral, la vida media y la eliminación; (b) propiedades farmacéuticas, (c) los requisitos de dosificación, (d) los factores que disminuyen las características de concentración sanguínea
10 pico a valle; (e) los factores que aumentan la concentración de fármaco activo en la enzima; (f) los factores que disminuyen la capacidad de interacciones clínicas entre fármaco y fármaco, (g) los factores que disminuyen el potencial de efectos secundarios adversos, incluidos la
15 selectividad frente a otros objetivos biológicos; y (h) factores que mejoran los costes de fabricación o factibilidad; (i) los factores que son ideales para su uso como un agente parenteral, tal como el perfil de solubilidad y farmacocinética.

20 Los estudios preclínicos demostraron importantes efectos antitrombóticos de inhibidores de moléculas pequeñas del factor XIa en modelos conejo y rata de trombosis arterial, en dosis que preservaban la hemostasia. (Wong PC et al., *American Heart Association Scientific Sessions*,
25 Abstract No. 6118, 12 a 15 de nov 2006; Schumacher, W. et

al, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Vol. 3 (Supl. 1):.P1228 (2005), Schumacher, WA et al, *European Journal of Pharmacology*, pp 167-174 (2007)). Además, se observó que en la prolongación *in vitro* del aPTT mediante los inhibidores
5 específicos de XIa es un buen predictor de eficacia en nuestros modelos de trombosis. Por lo tanto, el ensayo de aPTT *in vitro* puede utilizarse como un sustituto de la eficacia *in vivo*.

Tal como se utiliza en la presente, el término
10 "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Tal como se utiliza en la presente, los términos "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, en particular en un mamífero, e incluyen: (a) inhibir el estado de enfermedad, es decir,
15 detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar la regresión del estado de enfermedad.

Tal como se utiliza en la presente descripción, los términos "profilaxis" o "prevención" cubren el tratamiento
20 preventivo de un estado de enfermedad subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, destinado a reducir la probabilidad de la ocurrencia de un estado de enfermedad clínica. Los pacientes se seleccionan para terapia preventiva basada en factores de los que se sabe que
25 aumentan el riesgo de padecer un estado de enfermedad clínica

en comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" se pueden dividir en: (a) la prevención primaria y (b) la prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha
5 presentado un estado clínico de enfermedad, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda aparición del mismo estado de enfermedad o similar.

Tal como se la usa en la presente descripción, la expresión "reducción de riesgo" abarca terapias que reducen
10 la incidencia del desarrollo de un estado de enfermedad clínica. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" tiene por objeto incluir una cantidad de un compuesto de la
15 presente invención que es efectiva cuando se administra solo o en combinación para inhibir el factor XIa y/o la calicreína plasmática y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en la presente. Cuando se la aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas
20 de los ingredientes activos que producen el efecto preventivo o terapéutico, tanto si se administran en combinación, en serie, o simultáneamente.

El término "trombosis", tal como se usa en la presente, se refiere a la formación o presencia de un trombo
25 o trombos; coagulación dentro de un vaso sanguíneo que puede

causar isquemia o infarto de los tejidos alimentados por el vaso. El término "embolia", como se usa en la presente, se refiere al bloqueo repentino de una arteria por un coágulo o material extraño que ha sido llevado a su sitio de
5 alojamiento por la corriente sanguínea. El término "tromboembolia", como se usa en la presente, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico transportado por el torrente sanguíneo desde su sitio de origen de manera de taponar otro vaso. La expresión
10 "trastornos tromboembólicos" implica tanto trastornos "trombótico" como trastornos "embólicos" (definidos en lo que precede).

La expresión "trastornos tromboembólicos", tal como se la utiliza en la presente descripción, incluye trastornos
15 tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares o cerebrovasculares venosos, y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica. La expresión "trastornos tromboembólicos" tal como se la usa en este documento,
20 también incluye trastornos específicos seleccionados sin limitación entre angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, infarto de miocardio primero o recurrente, muerte isquémica súbita, ataque isquémico transitorio, ataque, aterosclerosis,
25 enfermedad arterial periférica oclusiva, trombosis venosa,

trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes médicos, dispositivos o
5 procedimientos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos o incluyen sin limitación: válvulas protésicas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, endoprótesis vasculares, oxigenadores de sangre,
10 shunts, puertos de acceso vascular, dispositivos de asistencia ventricular y corazones artificiales o cámaras cardíacas e injertos de vasos. Los procedimientos incluyen sin limitación derivación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otra modalidad, la
15 expresión "trastornos tromboembólicos" incluye el síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

En otra modalidad, la presente invención provee un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en
20 el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, ataque, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis de venas
25 profundas, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis

arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes o dispositivos médicos, o de procedimientos en los que la sangre está expuesta a una
5 superficie artificial que promueve la trombosis. En otra modalidad, la presente invención provee un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa, fibrilación
10 auricular, y trombosis resultante de implantes y dispositivos médicos.

En otra modalidad, la presente invención provee un método para la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se
15 selecciona entre: angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte isquémica súbita, ataque isquémico transitorio, ataque, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis,
20 embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes o dispositivos médicos, o de procedimientos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la
25 trombosis. En otra modalidad, la presente invención provee n

método para la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa y la trombosis resultante de implantes y
5 dispositivos médicos.

En otra modalidad, la presente invención provee un método para la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre: angina inestable, un síndrome coronario
10 agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio recurrente, ataque isquémico transitorio, ataque, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis
15 arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de implantes o dispositivos médicos, o procedimientos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra modalidad, la presente invención provee un método para
20 la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre: síndrome coronario agudo, ataque, fibrilación atrial, y trombosis venosa.

El término "ataque", tal como se usa en la
25 presente, se refiere a la apoplejía embólica o accidente

aterotrombótico derivados de la trombosis oclusiva en las communis carótidas, carótida interna, o arterias intracerebrales.

Se observa que la trombosis incluye una oclusión
5 vascular (por ejemplo, después de un derivación) y la reoclusión (por ejemplo, durante o después de angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden resultar de condiciones que incluyen sin limitación la aterosclerosis, cirugía o complicación
10 quirúrgica, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicaciones u hormonas, y complicaciones del embarazo.

Los trastornos tromboembólicos se asocian frecuentemente con pacientes con aterosclerosis. Los
15 factores de riesgo para la aterosclerosis incluyen sin limitación: ser de género masculino, la edad, hipertensión, trastornos de los lípidos, y la diabetes mellitus. Los factores de riesgo para la aterosclerosis son los mismos factores de riesgo de tiempo que para complicaciones de la
20 aterosclerosis, es decir, los trastornos tromboembólicos.

De manera similar, la fibrilación arterial se asocia con frecuencia a trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la fibrilación arterial y para los trastornos tromboembólicos posteriores son la enfermedad
25 cardiovascular, cardiopatía reumática, enfermedad no

reumática de la válvula mitral, enfermedad cardiovascular hipertensiva, enfermedad pulmonar crónica, y una variedad de diversas anomalías cardíacas, así como también la tirotoxicosis.

5 La diabetes mellitus se asocia con frecuencia con la aterosclerosis y con los trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para el tipo más común 2 incluyen sin limitación los antecedentes familiares, la obesidad, la inactividad física, la raza/grupo étnico, la glucosa en
10 ayunas previamente alterada o el test de tolerancia a la glucosa, la historia de la diabetes mellitus gestacional o el parto de un "bebé grande", hipertensión, colesterol HDL bajo, y el síndrome de ovario poliquístico.

 Los factores de riesgo para la trombofilia
15 congénita incluyen ganancia de mutaciones funcionales en los factores de coagulación o la pérdida de mutaciones de función en las trayectorias de anticoagulantes o fibrinolíticos.

 La trombosis se ha asociado con una variedad de tipos de tumores, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de
20 mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cánceres gastrointestinales, y linfoma que es de Hodgkins o no. Estudios recientes sugieren que la frecuencia de cáncer en pacientes con trombosis refleja la frecuencia de un tipo particular de cáncer en la población
25 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, JW et al, *JAMA*, 293 (6):715-722 (2005)).. Por lo tanto, los cánceres más comunes asociados con la trombosis en los hombres son cáncer de próstata, colorrectal, el cerebro y el cáncer de pulmón, y en las mujeres son de mama, ovario y cáncer de pulmón. La tasa observada de tromboembolismo venoso (VTE, por sus siglas en inglés) en pacientes con cáncer es significativa. Las diferentes tasas de VTE entre diferentes tipos de tumores están más probablemente relacionadas con la selección de la población de pacientes. Los pacientes de cáncer con riesgo de trombosis puede poseer cualquiera o todos de los siguientes factores de riesgo: (i) la etapa del cáncer (es decir, la presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) terapias de cirugía y contra el cáncer, inclusive la quimioterapia, y (iv) las hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por lo tanto, es una práctica clínica común dosificar pacientes que tienen tumores avanzados con heparina o heparina de bajo molecular para prevenir los trastornos tromboembólicos. Un número de preparaciones de heparina de bajo molecular han sido aprobadas por la FDA para estas indicaciones.

Hay tres situaciones clínicas principales cuando se considera la prevención de VTE en un paciente con cáncer médico: (i) el paciente está postrado en cama durante

períodos prolongados de tiempo, (ii) el paciente ambulatorio está recibiendo quimioterapia o radiación, e (iii) el paciente se encuentra con catéteres venosos centrales permanentes. La heparina no fraccionada (UHF, por sus siglas en inglés) y la heparina de bajo peso molecular (LMWH, por sus siglas en inglés) son agentes antitrombóticos efectivos en pacientes con cáncer que son sometidos a cirugía. (Mismetti, P. et al., *British Journal of Surgery*, 88:913-930 (2001).)

10 A. Ensayos *In Vitro*

La efectividad 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 purificada relevante, respectivamente, y un sustrato sintético apropiado. La velocidad de hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico por la serina proteasa pertinente se midió 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 fue controlado espectrofotométricamente midiendo el aumento de absorbancia a 405 nm, o la liberación de AMC (amino metilcumarina), que se controló espectrofluorométricamente midiendo el aumento en la emisión a 460 nm con excitación a 380 nm. Una disminución en la tasa de cambio de absorbancia

o fluorescencia en presencia de inhibidor es indicativa de inhibición enzimática. Tales métodos son conocidos para el experto en la técnica. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante de inhibición, K_i .

5 Las determinaciones del factor XIa determinaciones se realizaron en regulador de pH HEPES 50 mM a pH = 7.4 que contenía 145 mM de NaCl, 5 mM KCl, y 0.1% de PEG 8000 (polietilenglicol; JT Baker, o Fisher Scientific). Las determinaciones se realizaron usando Factor XIa humano
10 purificado con una concentración final de 75-200 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.

Se efectuaron determinaciones del Factor VIIa en
15 cloruro de calcio 0.005 M, cloruro sódico 0.15 M, regulador de pH HEPES 0.05 M que contenía 0.1% de PEG 8000 a un pH = 7.5. Las determinaciones se realizaron usando Factor VIIa humano purificado (Haematologic Technologies) o Factor VIIa humano recombinante (Novo Nordisk) a una concentración de
20 ensayo final de 1-5 nM, factor tisular recombinante soluble a una concentración de 10-40 nM, y el sustrato sintético H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; CHROMOGENIX[®] o BMPM-2; AnaSpec) con una concentración de 0.001-0.0075 M.

Se efectuaron determinaciones del Factor IXa en
25 cloruro de calcio 0.005 M, cloruro sódico 0.1 M, Refludan

(Berlex) 0.0001 M, base TRIS 0.05 M y 0.5% de PEG 8000 a un pH = 7.4. Se añadió Refludan para inhibir pequeñas cantidades de trombina en los preparados comerciales de Factor IXa humano. Las determinaciones se realizaron usando

5 Factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración de ensayo final de 20-100 nM y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefafluor IXa 3688 (HD-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; CenterChem) con una concentración de 0.0004-0.0005 M.

10 Se efectuaron determinaciones del Factor Xa en regulador de pH fosfato de sodio 0.1 N con un pH = 7.5 que contenía cloruro sódico 0.2 M y 0.5% de PEG 8000. Las determinaciones se realizaron usando Factor Xa humano purificado (Haematologic Technologies) con una concentración

15 de ensayo final de 150-1000 pM y el sustrato sintético S-2222 (Bz-Ile-Glu (gamma-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) con una concentración de 0.0002-0.00035 M.

Se efectuaron determinaciones del Factor XIIa en regulador de pH HEPES pH = 7.4 que contenía NaCl 145 mM, KCl

20 5 mM, y 0.1% de PEG 8000. Las determinaciones se realizaron usando Factor XIIa humano purificado con una concentración final de 4 nM (American Diagnostica) y el sustrato sintético Spectrozyme® # 312 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; American Diagnostica) con una concentración de 0.00015 M.

25 Se determinaron de calicreína en el plasma en

regulador de pH fosfato de sodio 0.1 M a pH = 7.5 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM, y 0.1% de PEG 8000. Las determinaciones se realizaron usando calicreína humana purificada (Enzyme Research Laboratories) con una
5 concentración de ensayo final de 200 pM y el sustrato sintético S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) con una concentración de 0.00008-0.0004 M. El valor de K_m usado para el cálculo de K_i fue de 0.00005 a 0.00007 M.

Se efectuaron determinaciones de trombina en
10 regulador de pH fosfato de sodio 0.1 M con un pH = 7.5 que contenía cloruro de sodio 0.2 M y 0.5% de PEG 8000. Las determinaciones se realizaron usando alfa trombina humana purificada (Haematologic Technologies o Enzyme Research Laboratories) con una concentración de ensayo final de 200-
15 250 pM y el sustrato sintético S-2366 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) con una concentración de 0.0002 -0.00026 M.

Se determinó la constante de Michaelis, K_m , para la hidrólisis de sustrato por cada proteasa, a 25°C, para lo cual se utilizó el método de Lineweaver y Burk. Los valores
20 de K_i se determinaron permitiendo a la proteasa reaccionar con el sustrato en la presencia del inhibidor. Las reacciones se dejaron seguir durante periodos de 20-180 minutos (en función de la proteasa), y se midieron las velocidades (tasa de absorbancia o cambio de fluorescencia vs
25 tiempo). Se utilizaron las siguientes relaciones para

calcular los valores de K_i :

$(v_o - v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$ para un inhibidor competitivo con un sitio de ligación; o

$$v_s/v_o = A + ((B-A)/1 + ((IC_{50}/(I)_n))) ; \text{ y}$$

5 $K_i = IC_{50}/(1 + S/K_m)$ para un inhibidor competitivo
en donde:

v_o es la velocidad del control en ausencia del inhibidor;

v_s es la velocidad en la presente de inhibidor;

10 I es la concentración del inhibidor;

A es la actividad mínima remanente (usualmente bloqueado a cero);

B es la actividad máxima remanente (usualmente bloqueado a 1.0);

15 n es el coeficiente de Hill, una medida de la cantidad y cooperación de potenciales sitios de ligación de inhibidor;

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

20 K_i es la constante de disolución del complejo enzima inhibidor;

S es la concentración del sustrato; y

K_m es la constante de Michaelis para el sustrato.

La selectividad de un compuesto puede ser evaluada
25 tomando la relación del valor de K_i para una proteasa dada con

el valor de K_i para la proteasa de interés (es decir, la selectividad para FXIa versus proteasa P = K_i para la proteasa P/ K_i para FXIa). Los compuestos con relaciones de selectividad >20 se consideran selectivos. Se prefieren los compuestos con relaciones de selectividad >100, y los compuestos con relaciones de selectividad >500 son más preferidos.

La efectividad de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación puede ser determinada utilizando un ensayo de coagulación estándar o modificada. Un aumento en el tiempo de coagulación del plasma en presencia de inhibidor es indicativo de la anticoagulación. El tiempo de coagulación relativo es el tiempo de coagulación en presencia de un inhibidor dividido por el tiempo de coagulación en ausencia de un inhibidor. Los resultados de este ensayo pueden expresarse como IC1.5x o IC2x, la concentración de inhibidor requerida para aumentar el tiempo de coagulación en 50 ó 100 por ciento, respectivamente. El IC1.5x o IC2x se encuentra por interpolación lineal a partir de tiempo relativo de coagulación vs gráficos de concentración de inhibidor mediante la utilización de la concentración de inhibidor que abarca IC1.5x o IC2x.

Los tiempos de coagulación se determinan usando plasma humano citrado así como también el plasma obtenido de un número de especies de animales de laboratorio (por

ejemplo, rata o conejo). Se diluye un compuesto plasma empezando con una solución madre DMSO 10 mM. La concentración final de DMSO es inferior al 2%. Se llevan a cabo ensayos de coagulación de plasma en un analizador de coagulación automatizado (Sysmex, Dade-Behring, Illinois).
5 Del mismo modo, es posible determinar los tiempos de coagulación a partir de especies de animales de laboratorio o en humanos dosificados con compuestos de la invención.

Se determina el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (aPTT) utilizando ALEXIN[®] (Trinity Biotech, Irlanda) o ACTIN[®] (Dade-Behring, Illinois), siguiéndose las instrucciones del paquete. Se calienta el plasma (0.05 mL) a 37°C durante 1 minuto. Se añade ALEXIN[®] o ACTIN[®] (0.05 mL) y se incuba durante 2 a 5 minutos. Se añade cloruro de calcio
15 (25 mM, 0.05 mL) a la reacción, para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade el cloruro de calcio hasta que se detecte un coágulo.

Se determina el Tiempo de protrombina (PT) utilizando tromboplastina (Tromboplastin C Plus, Dade-Behring, Illinois), siguiéndose las instrucciones del paquete. Se calienta plasma (0.05 mL) a 37°C durante 1 minuto. Se añade tromboplastina (0.1 mL) al plasma para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación es el
25 tiempo en segundos desde el momento en que se añade la

tromboplastina hasta que se detecte un coágulo.

Los ejemplos descritos a continuación fueron ensayados mediante el ensayo de Factor XIa arriba descrito y se encontró que tienen una actividad inhibidora del factor XIa. Se observó una gama de actividad inhibidora del Factor XIa (valores de K_i) de $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM). Los resultados se muestran en las Tablas 1 y A. Los intervalos de actividad en la Tabla A son: A es 500 - 5000 nanocromolar (nM); B es 100 - 500 nM; C es 5-10 nM; D es < 5 nM. Notar que, al usar el número de ejemplo en las tablas, se pueden hallar las estructuras de los compuestos en la presente.

Tabla 1

Ejemplo No.	Factor XIa K_i (nM)
1	<5.00
4	10.26
7	49.73
13	<5.00
15	2440.00
16	2294.00
22	<5.00
28	1217.00
37	86.45
41	5641.00
43	20.60
52	<5.00
63	34.46
71	491.50
81	<5.00

	Ejemplo No.	Factor XIa Ki (nM)
5	90	314.00
	94	<5.00
	98	632.4
	106	<5.00
	119	<5.00
10	125	1006.00
	128	132.70
	131	<5.00
	155	<5.00
	169	516.80
15	175	<5.00
	184	<5.00
	189	1690.00
	191	1051.00
	193	107.30
20	196	843.70
	198	5736.00
	215	<5.00
	216	955.00
	228	<5.00
	235	74.48
	237	4617.00
	240	47.10
	250	<5.00
	257	2570.00
	266	<5.00

Tabla A

	Ejemplo No.	Factor XIa Ki (nM)
5	2	B
	3	D
	5	C
	6	C
	8	C
10	9	C
	10	C
	11	D
	12	C
	14	D
	17	C
	18	D
	19	C
	20	C
	21	D
15	23	C
	24	C
	25	C
	26	C
	27	D
	29	C
	30	B
20	31	D
	32	B
	33	C
	34	D
	35	D
25	36	B
	38	C
	39	C

5

10

15

20

25

Ejemplo No.	Factor X I _a K _i (nM)
40	D
42	C
44	C
45	C
46	D
47	D
48	B
49	D
50	B
51	C
53	D
54	D
55	B
56	C
57	C
58	B
59	C
60	D
61	C
62	D
64	D
65	C
66	C
67	B
68	B
69	B
70	B
72	A
73	A
74	B

5

10

15

20

25

Ejemplo No.	Factor X _{Ia} K _i (nM)
75	B
76	A
77	B
78	D
79	D
80	D
82	D
83	D
84	D
85	D
86	D
87	D
88	C
89	D
91	C
92	D
93	C
95	D
96	D
97	D
99	D
100	D
101	D
102	C
103	D
104	D
105	D
107	C
108	D
109	C

5

10

15

20

25

Ejemplo No.	Factor XIa Ki (nM)
110	C
111	A
112	D
113	B
114	D
115	D
116	D
117	D
118	C
120	D
121	D
122	D
123	D
124	D
126	D
127	D
129	D
130	D
132	B
133	D
134	D
135	D
136	D
137	D
138	D
139	D
140	D
141	D
142	D
143	D

	Ejemplo No.	Factor XIa Ki (nM)
	144	D
	145	D
	146	D
5	147	D
	148	D
	149	D
	150	D
	151	D
	152	D
	153	C
10	154	D
	156	C
	157	C
	158	D
	159	D
	160	C
	161	D
15	162	D
	163	C
	164	D
	165	C
	166	C
	167	C
20	168	D
	170	D
	171	C
	172	D
	173	C
	174	D
25	176	D

5

10

15

20

25

Ejemplo No.	Factor XIa Ki (nM)
177	C
178	D
179	B
180	D
181	C
182	C
183	B
185	C
186	A
187	B
188	D
190	C
192	C
194	D
195	D
197	C
199	D
200	B
201	D
202	B
203	C
204	D
205	C
206	D
207	C
208	D
209	D
210	D
211	D
212	D

	Ejemplo No.	Factor XIa Ki (nM)
5	213	D
	214	D
	217	D
	218	D
	219	D
10	220	D
	221	C
	222	D
	223	D
	224	C
15	225	D
	226	C
	227	D
	229	B
	230	B
20	231	B
	232	C
	233	C
	234	C
	236	C
25	238	C
	239	D
	241	D
	242	B
	243	D
	244	D
	245	D
	246	D
	247	D
	248	D

	Ejemplo No.	Factor XIa Ki (nM)
	249	D
	251	D
	252	D
5	253	C
	254	D
	255	D
	256	D
	258	D
	259	D
	260	D
10	261	D
	262	D
	263	D
	264	D
	265	D
	267	D
	268	D
15	269	D
	270	D

B. Ensayos *In Vivo*

Es posible determinar la eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos mediante los modelos de trombosis *in vivo* relevantes, lo que incluye los Modelos de Trombosis de Arteria Carótida y los Modelos de trombosis por shunt de conejo *in vivo*.

a. Modelo *In Vivo* de trombosis de arteria carótida eléctricamente inducida (ECAT, por sus siglas en inglés)

El modelo ECAT de conejo, descrito por Wong et al. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295:212-218 (2000)), puede ser utilizado en este estudio. Unos conejos machos blancos de Nueva Zelanda fueron anestesiados con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/IM h). Estos anestésicos se complementaron según sea necesario. Se colocó una sonda de flujo electromagnética sobre un segmento de una arteria carótida aislada para supervisar el flujo de sangre. Se darán agentes de ensayo o vehículo (i.v., i.p., s.c. o por vía oral) antes de o después de la iniciación de la trombosis. Se utilizó el tratamiento con fármaco antes de la iniciación de la trombosis para modelar la capacidad de los agentes de prueba para prevenir y reducir el riesgo de la formación de trombos, mientras que se utilizó la iniciación de la dosificación para modelar la capacidad de tratar una enfermedad trombótica existente. La formación del trombo se indujo por estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 minutos a 4 mA usando electrodo bipolar de acero inoxidable, exterior. Se midió el flujo en la carótida de manera continua durante un período de 90 minutos para supervisar la oclusión inducida por el trombo. El flujo sanguíneo total de la carótida a lo largo de 90 min se calculó mediante la regla trapezoidal. Seguidamente se determinó el flujo promedio de la carótida durante 90 min mediante la conversión del flujo total de sangre carótida

durante 90 min en por ciento de flujo total de sangre de control de la carótida, que resultaría si el flujo de sangre de control se hubiera mantenido continuamente durante 90 min. Se estimó el ED₅₀ (dosis que incrementó el flujo promedio de sangre de la carótida a lo largo de 90 minutos al 50% del control) de los compuestos, mediante un programa de regresión no lineal de cuadrados mínimos, para lo cual se utilizó la ecuación Hill sigmoidea Emax (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

10 b. Modelo de trombosis de shunt arterio-venosa (AV)
de conejo *In vivo*

En este estudio puede utilizarse el Modelo de shunt ASV de conejo, descrito por Wong et al. (Wong, PC et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292:351-357 (2000)). Unos conejos macho blancos de Nueva Zelanda fueron anestesiados con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se complementaron de acuerdo con necesidad. Se aislaron y catetizaron la arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral. Se conectó un dispositivo shunt AV lleno de solución salina entre la arteria femoral y la cánula venosa femoral. El dispositivo shunt AV consistió en una pieza exterior de tubo tygon (longitud = 8 cm, diámetro interno = 7.9 mm) y una pieza de tubo interior (longitud = 2.5 cm, diámetro interno = 4.8 mm) . El shunt de AV también incluyó un hilo de seda 2-0 de 8 cm de longitud

(Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluyó desde la arteria femoral a través del shunt AV-en la vena femoral. La exposición de la sangre que fluye a un hilo de seda indujo la formación de un trombo significativo. Cuarenta minutos más tarde, se desconectó el shunt y se pesó el hilo de seda cubierto con el trombo. Se darán agentes de ensayo o vehículo (i.v., i.p., s.c. o por vía oral) antes de la apertura del shunt AV. Se determinó el porcentaje de inhibición de la formación de trombos, para cada grupo de tratamiento. Los valores de ID_{50} (dosis que produce una inhibición del 50% de formación de trombos) se estimaron mediante un programa de regresión no lineal de cuadrados mínimos para lo cual se utilizó la ecuación de Hill sigmoidea Emax (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

Es posible demostrar el efecto antiinflamatorio de estos compuestos en un ensayo de extravasación de colorante azul de Evans, para lo cual se utilizan ratones con una deficiencia del inhibidor de Cl-esterasa. En este modelo, los ratones reciben dosis con un compuesto de la presente invención, se inyecta colorante azul a través de la vena de la cola, y se determina la extravasación del colorante azul mediante medios espectrofotométricos de extractos de tejidos.

Es posible ensayar la capacidad de los compuestos de la presente invención para reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo, como se

observa durante los procedimientos cardiovasculares en la bomba, en sistemas de perfusión in vitro, o mediante procedimientos quirúrgicos con bomba en grandes mamíferos, incluidos perros y babuinos. Las lecturas para evaluar el

5 beneficio de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, reducir la pérdida de plaquetas, la reducción de complejos de plaquetas/glóbulos blancos de la sangre, la reducción de los niveles de elastasa de neutrófilos en el plasma, la reducción de la activación de

10 factores de complemento, y la reducción de la activación y/o consumo de las proteínas de activación por contacto ((calicreína plasmática, factor XII, factor XI, quininógeno de elevado peso molecular, inhibidores de la esterasa C1)

Los compuestos de la presente invención también

15 pueden ser útiles como inhibidores de serina proteasas adicionales, en especial de la trombina humana, de la calicreína plasmática humana y de la plasmina humana. Debido a su acción inhibidora, estos compuestos están indicados para su uso en la prevención o tratamiento de reacciones

20 fisiológicas, incluyendo la coagulación de la sangre, la fibrinólisis, la regulación de la presión sanguínea y de la inflamación, y la curación de heridas catalizada por la clase de enzimas antela. Específicamente, los compuestos tienen utilidad como fármacos para el tratamiento de enfermedades

25 que surgen de una elevada actividad de trombina de las serina

proteasas mencionadas anteriormente, tales como el infarto de miocardio, y como reactivos utilizados como anticoagulantes en el procesamiento de la sangre en forma de plasma para fines de diagnóstico y para otros fines de diagnóstico.

5 V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en formas de dosis orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o liberación programada), pastillas, 10 polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Estos se pueden administrar en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas mediante las formas de dosis bien 15 conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas. Estos se pueden administrar solos, pero en general se administrarán con un portador farmacéutico seleccionado sobre una base de la ruta elegida de administración y práctica farmacéutica estándar.

20 El término "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos un portador farmacéuticamente aceptable adicional. Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a los medios aceptados generalmente en 25 la técnica para la administración de agentes biológicamente

activos a los animales, en particular, mamíferos, que incluyen, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tal como diluyentes, agentes conservantes, rellenos, agentes reguladores de flujo, agentes desintegrantes, agentes

5 humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de dispensado, de acuerdo con la naturaleza del modo de administración y formas de dosis.

10 Los portadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con numerosos factores bien dentro del alcance de los expertos en la técnica. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se administra la composición que contiene el

15 agente; la vía deseada de administración de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirige. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como una variedad de formas de dosis sólidas y semisólidas. Tales portadores pueden incluir

20 numerosos ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, tales ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por una variedad de motivos, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos para los expertos en la técnica. Las

25 descripciones de portadores farmacéuticamente aceptables

adecuados, y los factores involucrados en su selección, se hallan en una variedad de fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. (1990).

5 El régimen de dosis para los compuestos de la presente invención variarán, obviamente, de acuerdo con factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; las especies, edad, sexo, salud, afección
10 médica, y peso del receptor; la naturaleza y grado de los síntomas; la clase del tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad
15 efectiva del fármaco requerido para evitar, contrarrestar, o detener el progreso del trastorno tromboembólico.

 A modo de guía general, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0.001 a
20 aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, con preferencia entre aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, y con máxima preferencia entre aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis de máxima preferencia variarán de
25 aproximadamente 0.001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto

durante una infusión de tasa constante. Los compuestos de esta invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres, cuatro o cinco veces por día.

- 5 Los compuestos de esta invención también se pueden administrar por administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, vía intramuscular, o subcutánea. Cuando se administra por vía intravenosa o intraarterial, la dosis se puede proporcionar en forma continua o intermitente.
- 10 Además, la formulación se puede desarrollar para la administración intramuscular y subcutánea que aseguran una liberación gradual del ingrediente farmacéutico activo.

- Los compuestos de esta invención se pueden administrar en forma intranasal por medio del uso tópico de
- 15 vehículos intranasales adecuadas, o por medio de vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en la forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de dosis será, obviamente, continua más que intermitente a lo largo del régimen de
- 20 dosis.

- Los compuestos se administran normalmente en mezcla con diluyentes, excipientes, o portadores farmacéuticos adecuados (denominados colectivamente en la presente como portadores farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con
- 25 respecto a la forma de administración deseada, por ejemplo,

comprimidos orales, cápsulas, elixires, y jarabes, y compatible con prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo se puede combinar con un portador inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales se pueden combinar con cualquier portador inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporan aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, y agentes colorantes en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tal 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 dosis incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y

similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en la forma de sistemas de administración por liposomas, tal como vesículas unilaminares pequeñas, 5 vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tal como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se 10 pueden acoplar con polímeros solubles como portadores de fármaco dirigible. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol, o óxido de polietileno- 15 polilisina sustituido con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido 20 poliláctico y poliglicólico, caprolactona poliepsilon, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianocilatos, y copolímeros en bloque de hidrogeles entrecruzados o anfipáticos.

Las formas de dosis (composiciones farmacéuticas) 25 adecuadas para la administración pueden contener de

aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosis. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará comúnmente presente en una cantidad de aproximadamente 0.1-
5 95% en peso sobre la base del peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y portadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Se pueden usar diluyentes similares
10 para obtener comprimidos prensados. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de medicación durante un período de horas. Los comprimidos prensados se pueden recubrir con azúcar o recubrir con
15 película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o recubrir con una capa entérica para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosis líquidas para administración
20 oral puede contener colorante y saborizante para aumentar la aceptación del paciente.

En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa), y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicol o
25 polietilenglicoles son portadores adecuados para soluciones

parenterales. Las soluciones para administración parenteral con preferencia contienen una sal hidrosoluble del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados, y si es necesario, sustancias buffer. Los agentes antioxidantes
5 tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio, o ácido ascórbico, sea solo o combinado, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tal como cloruro de benzalconio, metil-o
10 propil-parabeno, y clorobutanol.

Los portadores farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en este campo.

Cuando los compuestos de esta invención se combinan
15 con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosis diaria puede ser aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 miligramos del compuesto de la presente invención y aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de
20 dosis de comprimido, los compuestos de esta invención generalmente pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 miligramos por unidad de dosis, y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 miligramos por unidad
25 de dosis.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, a modo de guía general, normalmente una dosis diaria puede ser aproximadamente 0.01 a aproximadamente 25 miligramos del compuesto de la presente invención y aproximadamente 50 a aproximadamente 150 miligramos del agente antiplaquetario, con preferencia aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1 miligramos del compuesto de la presente invención y aproximadamente 1 a aproximadamente 3 miligramos de agente antiplaquetarios, por kilo de peso corporal del paciente.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con el agente trombolítico, normalmente una dosis diaria puede ser 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 usual del agente trombolítico cuando se administra solo se puede reducir en aproximadamente 50-80% cuando se administra con un compuesto de la presente invención.

En particular cuando se proporciona como unidad de dosis única, el potencial existe para una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por este motivo, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo terapéutico se combinan en una unidad de dosis única estos se formulan de modo que aunque los ingredientes únicos se

combinen en una unidad de dosis única, el contacto físico entre los ingrediente activos se minimiza (es decir, se reduce). Por ejemplo, un ingrediente activo puede tener una cubierta entérica. Por recubrimiento entérico de uno de los

5 ingrediente activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los ingrediente activos combinados, sino también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de modo que uno de estos componentes no se libera en el estómago sino que más bien se

10 libera en los intestinos. Uno de los ingredientes activos también se puede recubrir con un material que afecta una liberación sostenida a lo largo de tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los ingrediente activos combinados. Además, el componente de

15 liberación sostenida se puede tener adicionalmente recubrimiento entérico de modo que la liberación de este componente se produce solo en el intestino. Aún otro método puede involucrar la formulación de un producto de combinación en que uno componente se recubre con un polímero de

20 liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente también se recubre con un polímero tal como hidropil metilcelulosa (HPMC) de grado de viscosidad bajo u otros materiales apropiados conocidos en la técnica, a fin de separar adicionalmente los componentes activos. El

25 recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera

adicional para la interacción con el otro componente.

Estas y otras maneras de minimizar el contacto entre los componentes de productos de combinación de la presente invención, sea administrado en una forma de dosis
5 única o administrada en formas separadas pero al mismo tiempo por la misma manera, serán evidentes para los expertos en la técnica, una vez provistos de la presente descripción.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que además comprende
10 agentes terapéuticos adicionales seleccionados de agentes de apertura del canal de potasio, bloqueantes del canal de potasio, bloqueantes del canal de calcio, inhibidores del intercambiador de sodio e hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, antiacoagulantes, agentes
15 antotrombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes,
20 moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporosis, terapias de reemplazo hormonal, moduladores del receptor hormonal, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes anti ansiedad, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes
25 antiúlceras y enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes

de la hormona de crecimiento y/o secretagogos de la hormona de crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores del colesterol/lípidos y
5 terapias del perfil lipídico, y agentes que imitan el preacondicionamiento isquémico y/o aturdimiento miocárdico, o una combinación de estos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que además comprende
10 agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un agente antiarrítmico, un agente antihipertensivo, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueante del canal de calcio, un
15 bloqueante del canal de potasio, un agente reductor de colesterol/lípidos, o una combinación de estos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que además comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados de warfarina,
20 heparina no fraccionada, heparina de peso molecular bajo, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobano, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, dipyridamol, droxicam, diclofenac, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab,
25 melagatran, ximelagatran, disulfatohirudina, activador del

plasminógeno de tejido, activador del plasminógeno de tejido modificado, anistreplasa, uroquinasa y estreptoquinasa, o una combinación de estos.

En otra modalidad, la presente invención
5 proporciona una composición farmacéutica donde el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensivo seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor beta-adrenérgico, antagonistas del receptor ETA, antagonistas del receptor dual
10 de ETA/AT-1, inhibidores de renina (aliskerina) e inhibidores de vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado de inhibidores de IKur, un anticoagulante seleccionado de inhibidores de trombina, activadores de antitrombina III, activadores del co-factor II de heparina, otros inhibidores
15 del factor XIa, otros inhibidores de calicreína, antagonistas del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1, por sus siglas en inglés), inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, y inhibidores del factor Xa, o
20 un agente antiplaquetario seleccionado de bloqueantes de GPIIb/IIIa, bloqueantes de GP Ib/IX, antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), antagonistas del receptor 4 activado por proteasa (PAR-4), antagonistas EP3 del receptor E2 de prostaglandina, antagonistas del receptor
25 de colágeno, inhibidores de fosfodiesterasa III, antagonistas

del receptor P2Y₁, antagonistas de P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa 1, y aspirina, o una combinación de estos.

En otra modalidad, la presente invención
5 proporciona una composición farmacéutica, donde el agente terapéutico adicional es un agente antiplaquetario o una combinación de estos.

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

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. PO "administrado en combinación" o
15 "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran en forma concurrente al mamífero que se está tratando. Cuando se administra en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o en
20 forma sucesiva en cualquier orden en diferentes puntos de tiempo. En consecuencia, cada componente se puede administrar en forma separada pero suficientemente cercanos en el tiempo de modo de proporcionar el efecto terapéutico deseado.

25 Los compuestos que se pueden administrar en

combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, anticoagulantes, agentes anti-trombina, agentes antiplaquetarios, fibrinolíticos, agentes hipolipeamiantes, agentes antihipertensivos, y agentes anti-
5 isquémicos.

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

20 El término agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de las plaquetas), como se usa en la presente, indica agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, mediante la inhibición de la agregación, adhesión o secreción del contenido granular de las plaquetas. Tales
25 agentes incluyen, pero sin limitación, los diversos fármacos

antiinflamatorios no esteroides conocidos (NSAID) tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, diclofenac, droxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, 5 sulfinpirazona, sulindac, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de estos. De los NSAID, se prefieren aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y piroxicam. Otros agentes inhibidores de la plaquetas adecuados incluyen antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa 10 (por ejemplo, tirofiban, eptifibatida, abciximab, y integrelina), antagonistas del receptor A2 de tromboxano (por ejemplo, ifetroban), inhibidores de la tromboxano A-sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipyridamol, cilostazol), e inhibidores de PDE-V 15 (tal como sildenafil), antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1) (por ejemplo, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831), y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de estos.

Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios 20 adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina son antagonistas del receptor de ADP (adenosina difosfato), con preferencia antagonistas de los receptores purinérgicos P2Y₁ y P2Y₁₂, P2Y₁₂ es el de mayor preferencia. Los antagonistas del 25 receptor P2Y₁₂ preferidos incluyen clopidogrel, ticlopidina,

prasugrel, ticagrelor, y cangrelor, y sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de estos. Ticlopidina y clopidogrel también son compuestos preferidos ya que se sabe que son más suaves que la aspirina sobre el tracto
5 gastrointestinal en el uso. Clopidogrel es un agente aún más preferido.

Un ejemplo preferido es una combinación triple de un compuesto de la presente invención, aspirina, y otro agente antiplaquetario. Con preferencia, the agente
10 antiplaquetario es clopidogrel o prasugrel, con más preferencia clopidogrel.

El término inhibidores de trombina (o agentes anti-trombina), como se usa en la presente, indica inhibidores de la serina proteasa trombina. Mediante la inhibición de la
15 trombina, se alteran varios procesos mediados por trombina, tal como activación plaquetaria mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas, y/o la secreción de contenidos granulares de las plaquetas que incluyen serotonina) y/o formación de trombina. Numerosos
20 inhibidores de trombina son conocidos por los expertos en la técnica y estos inhibidores están contemplados para usar en combinación con los presentes compuestos. Tales inhibidores incluyen, pero sin limitación, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatrobano, dabigatran,
25 AZD-0837, y los descritos en WO 98/37075 y WO 02/044145, y

sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de estos. Los derivados de boroarginina y boropéptidos incluyen derivados N acetil y peptídicos de ácido borónico, tal como derivados de ácido α -aminoborónico de lisina, ornitina, arginina, homoarginina y sus correspondientes análogos de isotiouronio. El término hirudina, como se usa en la presente, incluye derivados o análogos adecuados de hirudina, denominados en la presente como hirólogos, tales como disulfatohirudina.

10 El término agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), como se usa en la presente, indica agentes que lisan coágulos sanguíneos (trombos). Tales agentes incluyen activador del plasminógeno de tejido (TPA, natural o recombinante) y sus formas
15 modificadas, anistreplasa, uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor IIa, inhibidores de trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa, y XIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores de los inhibidores del activador de plasminógeno de tejido),
20 inhibidores de TAFI activado, inhibidores de alfa-2-antiplasmina y complejo activador de estreptoquinasa de plasminógeno anisoilado, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de estos. El término anistreplasa, como se usa en la presente, se refiere al complejo activador
25 de estreptoquinasa de plasminógeno anisoilado, que se

describe, por ejemplo, en la Solicitud de patente europea No. 028,489, cuya descripción se incorpora en la presente por referencia. El término uroquinasa, como se usa en la presente, está destinado a indicar uroquinasa de cadena dual
5 y única, esta última también se denomina en la presente como prouroquinasa

Los ejemplos de agentes reductores del colesterol/lípidos adecuados y las terapias del perfil lipídico para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa
10 (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, y otras estatinas), moduladores de la actividad del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés)
15 (por ejemplo, HOE-402, inhibidores de PCSK9), secuestrantes de ácido biliar (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico o sus derivados (por ejemplo, NIASPAN®), moduladores de GPR109B (receptor del ácido nicotínico), derivados de ácido fenofíbrico (por ejemplo, gemfibrozilo,
20 clofibrato, fenofibrato y benza fibrato) y otros moduladores de receptores alfa activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR), moduladores de PPARdelta (por ejemplo, GW-501516), moduladores de PPARgamma (por ejemplo, rosiglitazona), compuestos que tienen múltiple funcionalidad
25 para modular las actividades de varias combinaciones de

PPARalfa, PPARGgamma y PPARdelta, probucol o sus derivados (por ejemplo, AGI-1067), inhibidores de la absorción de colesterol y/o inhibidores del transportador tipo Niemann-Pick C1 (por ejemplo, ezetimibe), inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414), inhibidores de escualeno sintasa y/o inhibidores de escualeno epoxidasa o sus mezclas, inhibidores de acil coenzima A: colesterolil aciltransferasa (ACAT) 1, inhibidores de ACAT2, inhibidores duales de ACAT1/2, inhibidores del transporte de ácido biliares ileales (o inhibidores del transporte de ácido biliar codependiente del sodio apical), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos, moduladores alfa del receptor X de hígado (LXR), moduladores beta de LXR, moduladores alfa/beta dual de LXR, moduladores de FXR, ácidos grasos omega 3 (por ejemplo, 3-PUFA), estanoles de plantas y/o ésteres de ácidos grasos de estanoles de plantas (por ejemplo, éster de sitostanol usado en la margarina BENECOL®), inhibidores de lipasa endotelial, y miméticos funcionales de HDL que activan el transporte de colesterol inverso (por ejemplo, derivados de apoA o miméticos del péptido apoAI).

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándares o de referencia, por ejemplo como un estándar o control de calidad, en pruebas o ensayos que involucran la inhibición de trombina, Factor

VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática. Tales compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para usar en investigación farmacéutica que involucra trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática. XIa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede usar como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida para un compuesto con una actividad desconocida. Esto puede asegurar al experimentador que el ensayo se está realizando apropiadamente y proporcionar una base para la comparación, en especial si el compuesto de ensayo fue un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar para analizar su efectividad.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en ensayos diagnósticos que involucran trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática. Por ejemplo, la presencia de trombina, Factor VIIa, IXa, Xa XIa, y/o calicreína plasmática en una muestra desconocida se puede determinar por la adición del sustrato cromogénico relevante, por ejemplo S2366 para el Factor XIa, a una serie de soluciones que contienen la muestra de ensayo y opcionalmente uno de los compuestos de la presente invención. Si se observa la producción de pNA en las soluciones que contienen la muestra de ensayo, pero no en presencia de un compuesto de

la presente invención, luego se puede concluir que el Factor XIa estaba presente.

Los compuestos extremadamente potentes y selectivos de la presente invención, los que tienen valores K_i menores o
5 igual a 0.001 μ M contra las proteasas blanco y mayor o igual a 0.1 μ M contra las otras proteasas, también se puede usar en los ensayos diagnósticos que involucran la cuantificación de trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática en las muestras de suero. Por ejemplo, la
10 cantidad del Factor XIa en las muestras de suero se pueden determinar por la titulación cuidadosa de la actividad de proteasa en presencia del sustrato cromogénico relevante, S2366, con un inhibidor potente y selectivo del Factor XIa de la presente invención.

15 La presente invención también abarca un artículo de manufactura. Como se usa en la presente, artículo de manufactura se considera que incluye, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de manufactura de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una
20 composición farmacéutica ubicada en el primer recipiente, donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y, (c) un paquete que indica que la composición farmacéutica se
25 puede usar para el tratamiento de un trastorno tromboembólico

y/o inflamatorio (como se definió previamente). En otra modalidad, el paquete indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se definió previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno

5 tromboembólico y/o inflamatorio. El artículo de manufactura además puede comprender: (d) un segundo recipiente, donde los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y componente (c) está ubicado dentro o fuera del segundo recipiente. Ubicado dentro del primer y segundo recipiente

10 significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, almacenamiento, transporte, y/o

15 venta individual/a granel. El primer recipiente se considera que abarca un frasco, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema), o cualquier otro recipiente usado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

20 El segundo recipiente es uno que se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el paquete. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, cartón o plástico), contenedor, cajas de cartón, bolsas (por ejemplo, bolsas de

25 papel o plástico), bolsitas, y sacos. El paquete se puede

unir físicamente al exterior del primer recipiente por medio de cinta, pegamento, ganchitos u otro método de fijación, o puede estar apoyado dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente.

- 5 Alternativamente, el paquete se ubica en el exterior del segundo recipiente. Cuando se ubica en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el paquete se fije físicamente por medio de cinta, pegamento, grapa u otro método de fijación. Alternativamente, puede ser adyacente a
- 10 o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente unido.

- El paquete es una etiqueta, marca, marcador, etc. que cita la información relativa a la composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente. La
- 15 información mencionada usualmente será determinada por la agencia regulatoria que gobierna el área en que se vende el artículo de manufactura (por ejemplo, la United States Food and Drug Administration). Con preferencia, el paquete cita específicamente las indicaciones para las cuales se ha
- 20 aprobado la composición farmacéutica. El paquete puede estar hecho de cualquier material en el cual la persona puede leer la información contenida en ella. Con preferencia, el paquete en un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel o plástico con
- 25 base adhesiva, etc.) en el que se ha formado la información

deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).

Otras características de la invención serán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de formas de realizaciones ejemplificativas que se dan a modo de
5 ilustración de la invención y no se consideran una limitación de esta. Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos descriptos en la presente.

VI. SÍNTESIS GENERAL QUE INCLUYE ESQUEMA DE REACCIONES

10 Los compuestos de la presente invención se puede sintetizar por muchos métodos disponibles para los expertos en la técnica de la química orgánica (Maffrand, J. P. et al., Heterocycles, 16(1):35-7 (1981)). Los esquema de reacciones de síntesis generales para preparar compuestos de
15 la presente invención se describen a continuación. Estos esquema de reacciones son ilustrativos y no significan limitación de las posibles técnicas que los expertos en la materia pueden usar para preparar los compuestos descriptos en la presente. Los diferentes métodos para preparar los
20 compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica. En forma adicional, se pueden realizar diversas etapas en la síntesis en una secuencia alternada a fin de proporcionar el compuesto o compuestos deseados.

25 Los ejemplos de compuestos de la presente invención

preparados por los métodos descriptos en los esquema de reacciones generales se proporcionan en la sección de intermediarios y ejemplos expuestos de aquí en adelante. Los ejemplos de compuestos normalmente se preparan como mezclas racémicas. La preparación de ejemplos homoquirales se puede realizar mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, los compuestos homoquirales se pueden preparar por la separación de producto racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Alternativamente, los ejemplos de compuestos se pueden preparar por métodos conocidos por dar productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en intermediarios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, que proporcionan productos enantio-enriquecidos después de la escisión del auxiliar quiral.

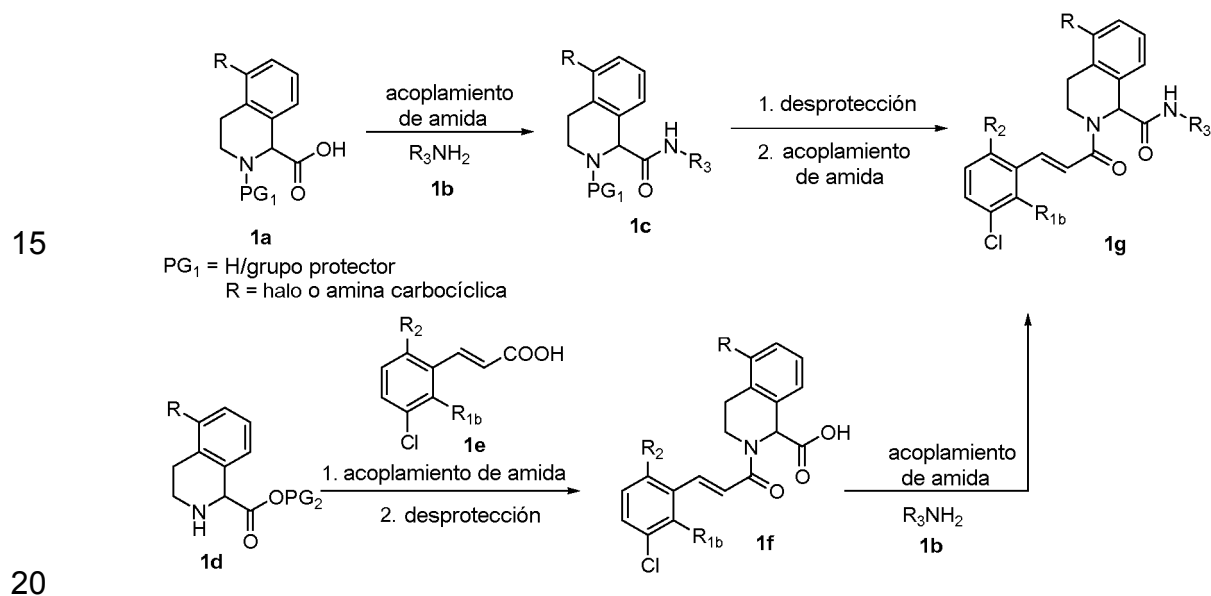
El esquema de reacción 1 ilustra algunos enfoques para la síntesis de compuestos de la fórmula (I). La amida 1c se puede preparar por acoplamiento de amida de ácido asequible en comercios o de fácil acceso 1a y anilina de fácil acceso 1b usando métodos comúnmente usados en la literatura, tales como T3P/base, HOAt/EDC/base y/o POCl₃, piridina. La desprotección del grupo protector PG₁ usando condiciones apropiadas conocidas para los expertos en el arte de síntesis orgánica, seguido de acoplamiento con ácido 1e

puede dar como resultado compuestos de la fórmula 1g. De modo alternativo, el acoplamiento de amina 1d con ácido 1e seguido de desprotección puede dar el ácido 1f. El acoplamiento de ácido 1f con amina 1b en procedimientos de

5 acoplamiento de péptidos estándar puede dar como resultado los compuestos de la fórmula 1g. La funcionalización apropiada de intermediarios usados en esta invención para preparar compuestos de la fórmula 1g se puede llevar a cabo a través de reacciones de Suzuki, Buchwald, Ullman o Mitsunobu

10 o simples reacciones conocidas para los expertos en el arte.

Esquema de reacción 1:



El esquema de reacción 2 describe un método alternativo para acceder a compuestos de esta invención. La reacción del ácido 1e, isocianuro 2a e imina 2b puede dar producto de Ugi 2d (Schuster, I. et al., Letters in Organic

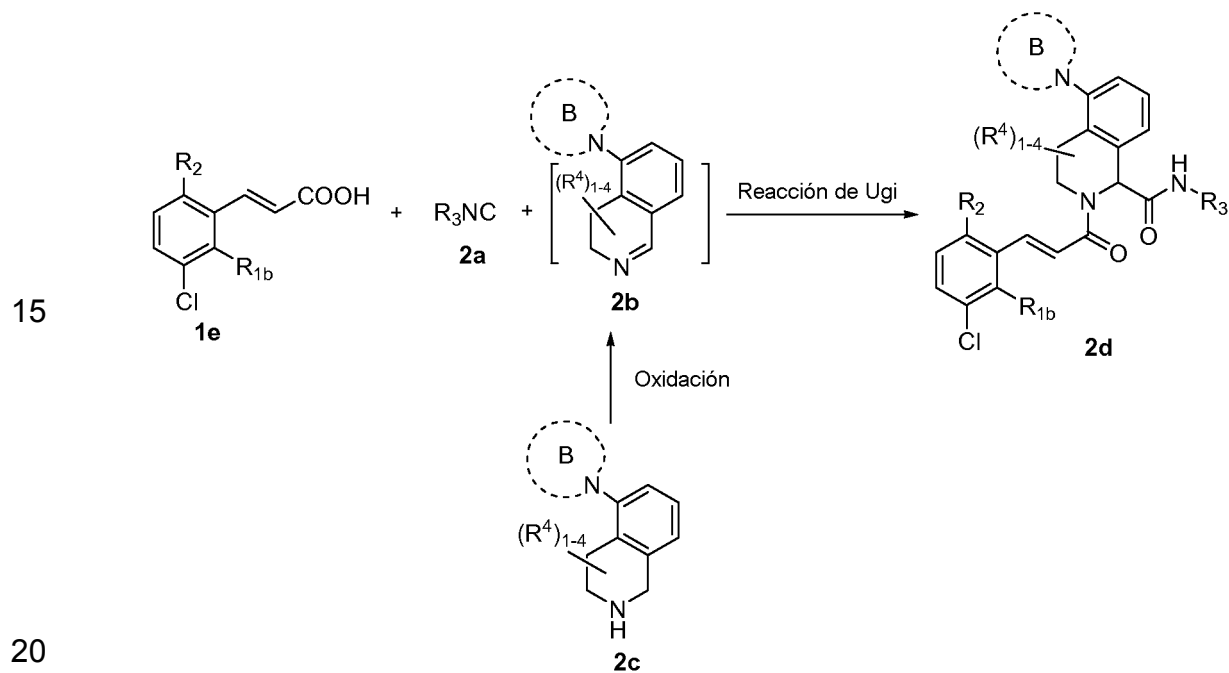
25 Chemistry, 4(2):102-108 (2007)). La oxidación selectiva de

tetrahidroisoquinolina **2c** usando métodos conocidos tales como MnO_2 (Aoyama, T. et al., Synlett, 1:35-36 (1998)) puede dar como resultado imina **2b**, que luego se puede usar por medio de procedimientos de acoplamiento de Ugi de tres componentes

5 descritos con anterioridad. Los procedimientos de acoplamiento de Ugi se pueden usar extensamente con otros intermediarios derivados de imino contenidos en esta invención. Otras manipulaciones de los productos derivados de Ugi pueden dar compuestos de esta invención.

10

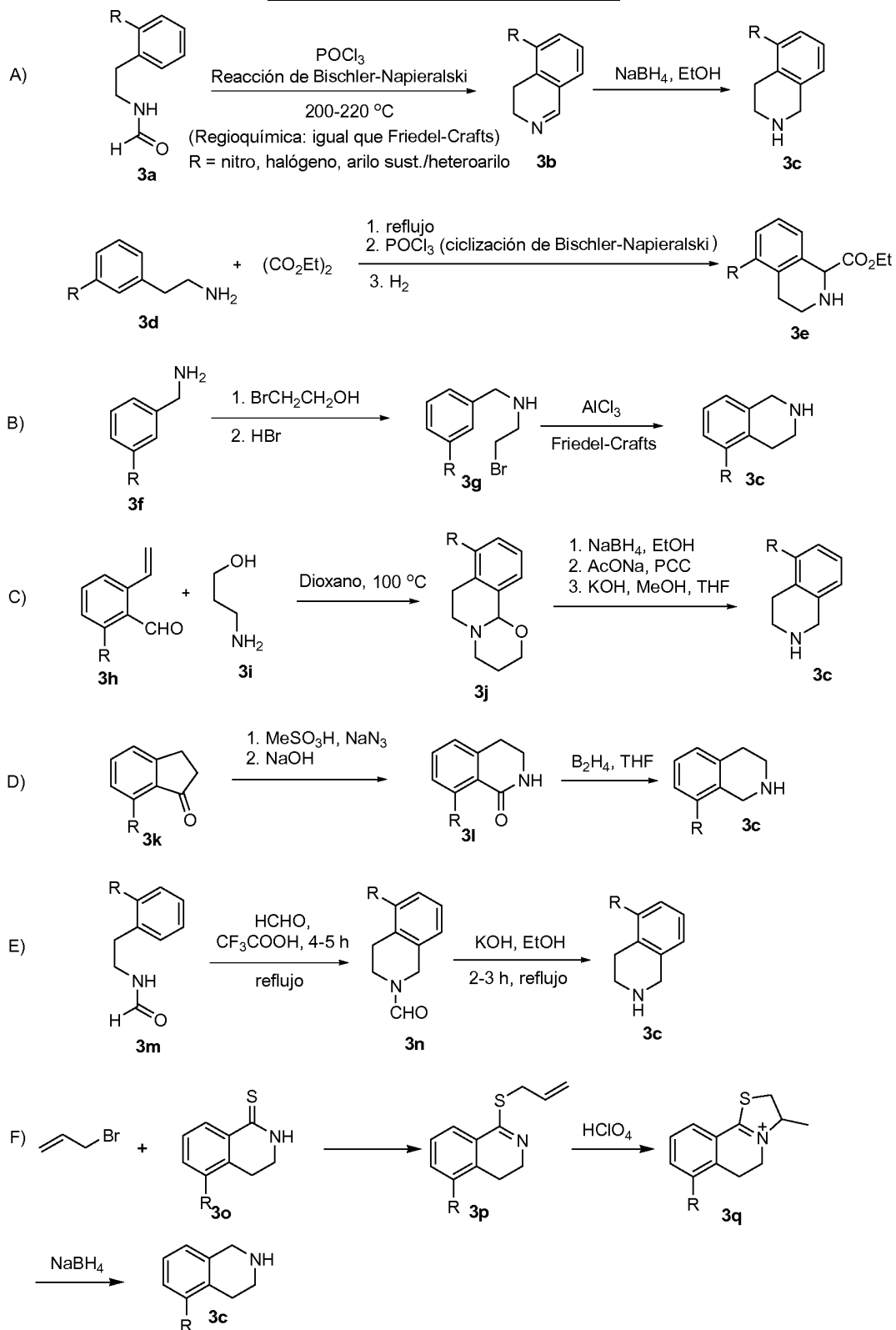
Esquema de reacción 2:



El esquema de reacción 3 describe métodos para preparar el intermediario de tetrahidroisoquinolina **3c** y **3e**. El método A usa ciclación de Bischler-Napieralsky para acceder a compuestos tales como intermediario **3c** (Al-Hiari, Y. M. et al., Journal of Heterocyclic Chemistry, 42(4):

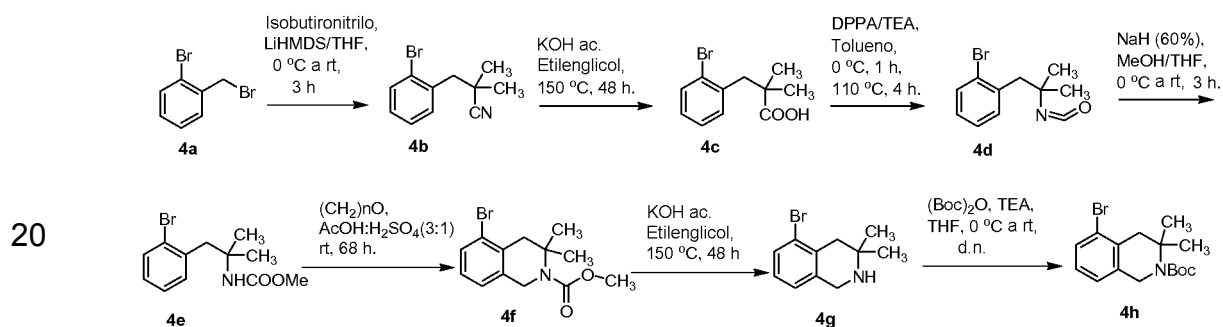
25

647-659 (2005)) o **3e** (Zalan, Z. et al., Tetrahedron, 62(12): 2883-2891 (2006)). El método B usa la reacción de alquilación de Friedel-Crafts para acceder a compuestos tales como el intermediario **3c** (Topsom, R. D. et al., Journal of the Chemical Society [Sección] D: Chemical Communications, 15:799 (1971)). De modo alternativo, tal como se describe en el método C, ciclación del intermediario **3h** y 3-aminopropanol (**3i**) puede dar como resultado **3j**. La reducción con NaBH₄, seguida de oxidación de PCC dio β-aminoaldehído, que se puede convertir en **3c** en condiciones básicas (Umetsu, K.; Asao, N., Tetrahedron Letters, 49(17): 2722-2725 (2008)). En el método D, la lactama **3l** se puede sintetizar a partir de la cetona **3k** por reordenamiento de Beckmann. La reducción de **3l** puede dar como resultado intermediarios tales como **3c** (Vernier, J. et al., documento WO 2008024398 (2008)). En el método E, el carbaldehído de dihidroisoquinolina (**3m**) se puede convertir en **3c** en condiciones básicas (Martin, S. et al., documento WO 2006134143 (2006)). En el método F, la dihidroisoquinolintiona se convirtió en **3c** tratando la tiona **3o** con bromopropeno, seguido de tratamiento con ácido perclórico y borhidruro de sodio (Mohinder, B, et al., Indian Journal of Chemistry, Sección B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 18B (4); 312-15 (1979)).

Esquema de reacción 3:

La preparación de análogos de THQ sustituidos se muestra en el esquema de reacción 4. El bromuro **4a** se puede convertir en nitrilo **4b** en condiciones de litiación. La hidrólisis en condiciones básicas debería llevar al ácido **4c**,
 5 que se puede convertir en carbamato **4e** por medio de reordenamiento de Curtius. La formación del intermediario de THQ **4f** se puede realizar luego por tratamiento con paraformaldehído en una mezcla de ácido acético y ácido sulfúrico (Bigge, C. F. et al, Bioorganic & Medicinal
 10 Chemistry Letters, 3(1): 39-42 (1993)). La desprotección de carbamato **4f** seguido de la protección con Boc_2O deben dar el intermediario **4h**, que se puede someter a la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con un boronato o ácido borónico apropiados o procedimientos de acoplamiento de
 15 Stille conocidos para los expertos en el arte.

Esquema de reacción 4:



La purificación de intermediarios y los productos finales se llevó a cabo por medio de cromatografía normal o en fase inversa. La cromatografía en fase normal se llevó a
 25 cabo usando cartuchos preempaquetados de SiO_2 eluyendo con

gradientes de hexanos y EtOAc o DCM y MeOH, a menos que se indique otra cosa. La HPLC preparativa en fase inversa se llevó a cabo usando columnas C18 eluyendo con gradientes de Solvente A (90% de agua, 10% de MeOH, 0.1% de TFA) y Solvente B (10% de agua, 90% de MeOH, 0.1% de TFA, UV 220 nm) o con gradientes de Solvente A (90% de agua, 10% de ACN, 0.1% de TFA) y Solvente B (10% de agua, 90% de ACN, 0.1% de TFA, UV 220 nm) o con gradientes de Solvente A (98% de agua, 2% de ACN, 0.05% de TFA) y Solvente B (98% de ACN, 2% de agua, 0.05% de TFA, UV 220 nm).

A menos que se establezca otra cosa, el análisis de los productos finales se llevó a cabo por HPLC analítica en fase inversa.

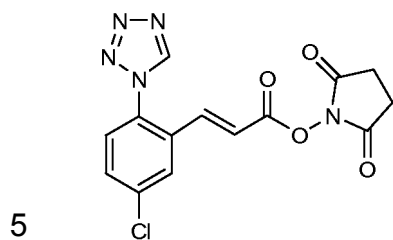
Método A: Una mayoría de corridas de HPLC analítica era: SunFire (4.6 x 150 mm) (15 min de gradiente - 95:5 H₂O / ACN a 95:5ACN/H₂O-0.05% de TFA).

Método B: Una minoría de corridas de HPLC analítica era: Zorbax (4.6 x 75 mm) (8 min de gradiente -10:90 MeOH / H₂O a 90:10 MeOH / H₂O, 0.2% de H₃PO₄)

Una mayoría de corridas de espectros de masa se corrieron usando Phenomenex Luna C18 (2 x 30mm) (2 min de gradiente 90% de H₂O /10% de MeOH / 0.1% de TFA a 90% de MeOH / 10% de H₂O /0.1% de TFA)

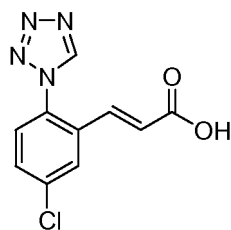
Intermediario 1: (E)-2,5-Dioxopirrolidin-1-il 3-(5-

cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilato



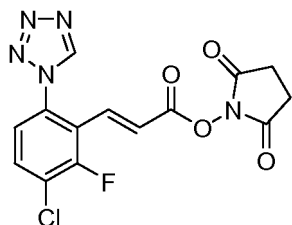
La síntesis se describió como Intermediario 1 en la solicitud internacional PCT, WO 2009/114677 publicada el 17/09/09.

Intermediario 2: ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico



La síntesis se describió como Intermediario 1B en la solicitud internacional PCT, WO 2009/114677 publicada el 17/09/09.

Intermediario 3: éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico de ácido (E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico



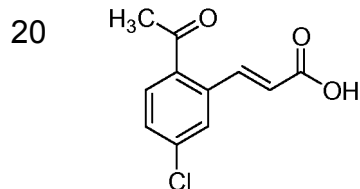
Intermediario 3A: ácido (E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-

25

(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrílico: La síntesis de Intermediario 3A se describió como Intermediario 7 en la solicitud internacional PCT, WO 2009/114677 publicada el 17/09/09.

5 Intermediario 3: A una mezcla ligeramente turbia de Intermediario 3A (1.0 g, 3.72 mmol) en THF (18.70 mL) y DMF (1.870 mL) se 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 temperatura ambiente y un precipitado blanco se formó con
 10 el tiempo. El sólido se recolectó por filtración por succión y se lavó con MeOH y H₂O. El producto crudo se secó luego al aire y finalmente se secó al vacío para dar el Intermediario 3 (0.98 g, 72%), en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.06 (t, J = 8.12 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 16.23 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 16.51 Hz, 1H), 2.84 (s, 4 H) ppm. MS (ESI) m/z: 366.2 (M+H)⁺.

Intermediario 4: ácido (E)-3-(2-acetil-5-clorofenil)acrílico



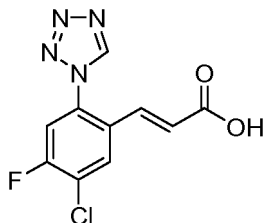
Intermediario 4A: 3-(2-acetil-5-clorofenil)acrilato de (E)-*ter*-butilo: A una solución desgasificada de 1-(2-bromo-4-clorofenil)etanona (1.0 g, 4.28 mmol), tributilamina
 25

(2.041 mL, 8.57 mmol) y acrilato de *ter*-butilo (1.255 mL, 8.57 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió paladio sobre carbón (0.456 g, 0.428 mmol) y acetato de paladio (II) (0.096 g, 0.428 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C.

5 Después de 16 h, la reacción se enfrió hasta ta y se filtro. El sólido se enjuagó con DMF y el filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O (2x) seguido de salmuera. El producto crudo luego se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal
10 dio como resultado el Intermediario 4A (0.760 g, 63%), en forma de aceite marrón. MS (ESI) m/z: 225.0 (M-C₄H₈+H)⁺.

Intermediario 4: Una solución de Intermediario 4A (0.048 g, 0.171 mmol) en 50% de TFA/DCM (2 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se
15 concentró para dar el Intermediario 4 (0.038 g, 100%) en forma de un sólido amarillo. El material se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. MS (ESI) m/z: 225,1 (M+H)⁺.

Intermediario 5: ácido (E)-3-(5-cloro-4-fluoro-2-
20 (1H-tetrazol-1-il)fenil)acrílico



25 Intermediario 5A: 4-cloro-5-fluoro-2-yodoanilina: A

4-cloro-3-fluoroanilina (25 g, 0.17 mmol) en 250 mL de H₂O se le añadió NaHCO₃ (21.6g, 0.25 mmol). Después de enfriar hasta 0°C, se añadió yodo (43.5 g, 0.17 mmol). Después de 18 h a temperatura ambiente, se añadieron 10.8 g adicionales de yodo y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se extrajo con DCM (4x250 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de tiosulfato de sodio (2x250 mL) y salmuera (2x250 mL) y se secaron (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía en gel de sílice dio 47 g de Intermediario 5A. MS (ESI) m/z: 145,2 (M+H)⁺.

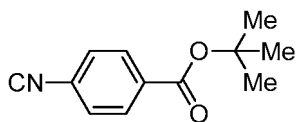
Intermediario 5B: 1-(4-cloro-5-fluoro-2-yodofenil)-1H-tetrazol: Al Intermediario 5A (47 g, 17.3 mmol) en AcOH (470 mL) se le añadió NaN₃ (33.76 g, 51.9 mmol) y ortoformato de trimetilo (56.8 mL, 51.9 mmol). Después de 30 h, la reacción se vertió en H₂O helada, los sólidos se filtraron y se lavaron con éter de petróleo para obtener 49 g de Intermediario 5B. MS (ESI) m/z: 324,8 (M+H)⁺.

Intermediario 5C: 3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilato de (E)-metilo: Una solución de Intermediario 5B (100g, 324.4 mmol) en ACN (1000 mL) se desgasificó con N₂. TEA (64 mL) y acrilato de metilo (60 mL) se añadieron y la reacción luego se desgasificó. Pd(OAc)₂ (8 g, 11.8 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta 85°C durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio 25 g de Intermediario 5C. MS (ESI) m/z : 283,0 (M+H)⁺.

Intermediario 5: ácido (E)-3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrílico: Al Intermediario 5C (5 g, 17.7 mmol) en MeOH (50 mL) y THF (25 mL) se le añadió solución al 10% de NaOH (25 mL). Después de 2 h, la reacción se concentró y el residuo se diluyó con H₂O. El pH se ajustó a 2 a 3 con HCl 1.5 N y el sólido resultante se filtró y se lavó con éter de petróleo para obtener 2 g de Intermediario 5. MS (ESI) m/z : 269,0 (M+H)⁺.

Intermediario 6: 4-isocianobenzoato de *ter*-butilo

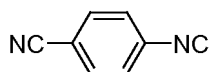


Intermediario 6A: 4-formamidobenzoato de *ter*-butilo: 4-aminobenzoato de *ter*-butilo combinado (15.3 g, 79 mmol), DMAP (1.935 g, 15.84 mmol), N-metilmorfolina (15.67 mL, 143 mmol) en DCM (120 mL) y, después de enfriar hasta 0°C, se añadió lentamente ácido fórmico (9.11 mL, 238 mmol). Después de agitar durante 18 h, la reacción se concentró y luego se dividió con HCl 1 N (100 mL) y EtOAc (200 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (MgSO₄). El producto deseado se recolectó como jarabe amarillo (16 g).

Intermediario 6: Al Intermediario 6A en THF (300

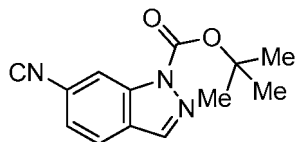
mL) se le añadió TEA (33 mL, 238 mmol) y después de enfriar hasta 0°C, se le añadió POCl₃ (7.3 mL, 79 mmol) lentamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 h, la reacción se dividió en EtOAc (200 mL) y NaHCO₃ acuoso
 5 (100 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL) y se secó (MgSO₄). La purificación por cromatografía en fase normal dio como resultado 10.4 g (64.6%) de intermediario 6 en forma de un sólido verde. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02
 10 (d, *J* = 8.59 Hz, 2 H), 7.41 (d, *J* = 8.34 Hz, 2 H), 1.60 (s, 9 H) ppm.

Intermediario 7: 4-Isocianobenzonitrilo



15 El Intermediario 7 se preparó de modo similar al Intermediario 6 a partir de 4-isocianoanilina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 - 7.84 (m, 2 H) 7.51 (d, *J* = 8.34 Hz, 2 H) ppm.

Intermediario 8: 6-isociano-1H-indazol-1-carboxilato de *ter*-butilo
 20

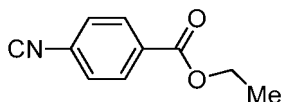


El Intermediario 8 se preparó de modo similar al
 25 Intermediario 6 a partir de 6-amino-1H-indazol-1-carboxilato

de *ter*-butilo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (1 H, s), 8.20 (1 H, s), 7.76 (1 H, d, $J = 8.34$ Hz), 7.28 - 7.40 (1 H, m), 1.74 (9 H, s) ppm. MS (ESI) m/z : 144 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) $^+$.

Intermediario 9: 4-isocianobenzoato de etilo

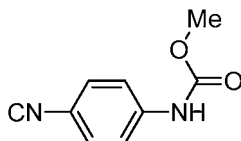
5



El Intermediario 9 se preparó de modo similar al Intermediario 6. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (t, $J = 7.20$ Hz, 3 H) 4.40 (q, $J = 7.24$ Hz, 2 H) 7.44 (d, $J = 8.59$ Hz, 2 H), 8.00 - 8.17 (m, 2 H) ppm. MS (ESI) m/z : 176 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

Intermediario 10: 4-isocianofenilcarbamato de metilo



15

Intermediario 10A: 4-aminofenilcarbamato de 1-Boc-metilo: Al 4-aminofenilcarbamato de *ter*-butilo (2.1 g, 10.08 mmol) en un embudo de separación con DCM (75 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (25 mL) se le añadió cloroformato de metilo (0.937 mL, 12.10 mmol). Después de agitar durante 10 min, se formó un gel rosado espeso. El sólido se filtró y se secó. La capa acuosa se extrajo con DCM (50 mL) y se secó (MgSO_4). Todos los sólidos recolectados se combinaron para obtener 2.6 g de Intermediario 10A. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.32 (4 H, s), 3.73 (3 H, s), 1.53 (9 H, s) ppm.

20

25

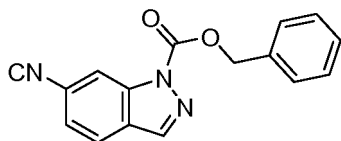
Intermediario 10B: 4-aminofenilcarbamato de metilo:

Intermediario 10A (2.6 g, 9.77 mmol) se desprotegió con 30% de TFA en DCM (40 mL). Después de 2 h, la reacción se concentró y el residuo se dividió con EtOAc (75 mL) y NaHCO₃ saturado (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL) y se secó (MgSO₄). El Intermediario 10B crudo se usó en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (1 H, s), 7.56 (2 H, d, *J* = 8.84 Hz), 7.28 (2 H, d, *J* = 8.84 Hz), 6.90 (2 H, s), 3.68 (3 H, s) ppm.

Intermediario 10C: 4-formamidofenilcarbamato de metilo: el Intermediario 10B crudo se calentó a reflujo en formato de etilo durante varios días. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 2.9 g de Intermediario 10C en forma de un aceite marrón. MS (ESI) *m/z*: 195.0 (M+H)⁺.

El Intermediario 10 se preparó de modo similar al Intermediario 6 para obtener 0.31 g (17.8%) de un sólido pardo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.33 - 7.41 (2 H, m), 6.73 (1 H, br. s.), 3.82 (3 H, s) ppm.

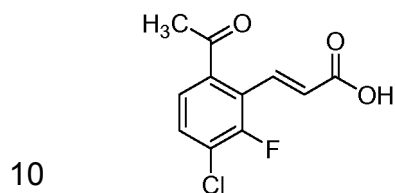
Intermediario 11: 6-isociano-1H-indazol-1-carboxilato de bencilo:



El Intermediario 11 se preparó de modo similar al

Intermediario 6 y el Intermediario 8 a partir de 6-amino-1H-indazol-1-carboxilato de bencilo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (1 H, s), 8.21 (1 H, s), 7.76 (1 H, d, $J = 8.34$ Hz), 7,54 (2 H, d, $J = 6.82$ Hz), 7.30 - 7.47 (4 H, m), 5.56 (2 H, s) ppm. MS (ESI) m/z : 234 ($\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2$) $^+$.

Intermediario 12: ácido (E)-3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrílico:



Intermediario 12A: ácido 2-bromo-4-cloro-3-fluorobenzoico: A una solución enfriada (-78°C) de DIEA (4.9 mL, 48 mmol) en THF se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ (132 mL, 2.3 eq, 2.5 M). La mezcla se agitó a -30°C durante 30 min.

15 Nuevamente la mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y una solución de ácido 4-cloro-3-fluorobenzoico (25 g, 143 mmol) en THF se añadió durante 1 h. La reacción se agitó a -78°C durante la noche. Al día siguiente, una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (87 g, 267 mmol) en THF se

20 añadió y la reacción se agitó a -78°C durante otras 2 h y luego a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se neutralizó con H_2O , la capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con Et_2O . La capa acuosa se acidificó con HCl 1.5 N y se extrajo en EtOAc (2 x 200 mL), se secó

25 sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener el

Intermediario 12A (30 g, 83.3%). MS (ESI) m/z: 252,6 (M-H)⁺.

Intermediario 12B: 2-((2-bromo-4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metilen)malonato de dietilo: A una suspensión de Intermediario 12A (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 reflujo durante 3 h. El solvente se eliminó y el residuo se secó al vacío para dar el cloruro de ácido en forma de un sólido marrón claro. A una suspensión enfriada (0°C) de hidruro de sodio (3.66 g (60%), 91.5 mmol) en THF se añadió una solución de malonato de dietilo (0.612 g, 3.82 mmol) en THF (5 mL). Después de 10 min, una solución del cloruro de ácido (16.4 g, 60 mmol) en THF (160 mL) se añadió lentamente. Después de la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 30 min, el solvente se eliminó y el residuo se trató con 1.2 M HCl 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 Intermediario 12B (20 g, 87%) en forma de un sólido. MS (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

Intermediario 12C: 1-(2-Bromo-4-cloro-3-fluorofenil)etanona:

Una solución de Intermediario 12B (18.6 g, 47 mmol) en AcOH (200 mL), H₂O (150 mL) y H₂SO₄ (2.0 mL) se agitó a 110°C durante 4 h. La mayor parte del solvente se eliminó y

el residuo se diluyó con EtOAc (400 mL), se lavó con H₂O (5 x 20 mL), NaHCO₃ saturado, NaOH 1 N y salmuera. El solvente se eliminó para dar el Intermediario 12C (10 g, 84% de rendimiento) en forma de un sólido de bajo punto de fusión.

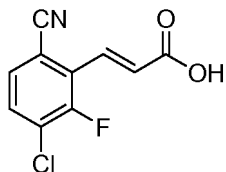
5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 (q, *J* = 6.8, 6.4 Hz, 1 H), 7.24 (q, *J* = 6.4, 5.2 Hz, 1 H), 2.5 (s, 3H) ppm.

Intermediario 12D: 3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrilato de (E)-*ter*-butilo: A una mezcla de Intermediario 12C (50 g, 198 mmol), acrilato de *ter*-butilo
10 (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 la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio
15 el Intermediario 12D (30 g, 51%) en forma de un sólido amarillo claro. MS (ESI) *m/z*: 242,7 (M+H)⁺.

Intermediario 12: Una solución de Intermediario 12D (25 g, 84 mmol) en DCM (330 mL) y TFA (330 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1.5 h, el solvente se
20 concentró para dar el Intermediario 12 (19.5 g, 97%) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.69 (bs, 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) ppm. MS (ESI) *m/z*: 241 (M-H)⁺.

25 Intermediario 13: ácido (E)-3-(3-cloro-6-ciano-2-

fluorofenil)acrílico:



5 Intermediario 13: 2-Bromo-4-cloro-3-

fluorobenzamida: A una solución de ácido 2-bromo-4-cloro-3-fluorobenzoico (20 g, 0.078 mol) en DCM (200 mL) se le añadió cloruro de tionilo (14.7 g, 0.125 mol) seguido de DMF (29.5 g, 0.5 moles) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h.

10 La reacción luego se enfrió hasta 0°C y gas NH₃ se burbujeó hasta alcalinizar el pH. Después de 30 min, la mezcla de reacción se neutralizó con H₂O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para
15 obtener el producto crudo. El producto crudo se suspendió finalmente en éter de petróleo y se filtró para obtener 16.5 g de Intermediario 13A. MS (ESI) m/z: 250.0 (M+H)⁺.

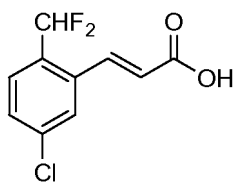
 Intermediario 13B: 2-Bromo-4-cloro-3-fluorobenzonitrilo: Al Intermediario 13A (10 g, 39 mmol) se
20 le añadió POCl₃ (100 mL) y NaOH (5 g, 87 mmol) y la reacción se calentó hasta 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se neutralizó con agua helada. Se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% de NaHCO₃, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se
25 filtraron y se concentraron para obtener 8.5 g de 13B. MS

(ESI) m/z : 232.9 (M+H)⁺.

Intermediario 13C: 3-(3-cloro-6-ciano-2-fluorofenil)acrilato de (E)-metilo: el Intermediario 13B combinado (7 g, 29.9 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (9.6 g, 29.9 mmol), NaHCO₃ (6.2 g, 74.8 mmol), acrilato de metilo (5.2 g, 59.8 mmol) y Pd(OAc)₂ en DMF (50 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la reacción se calentó hasta 90°C durante 4 h. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La purificación por cromatografía en fase normal dio como resultado 3.5 g de Intermediario 13C. MS (ESI) m/z : 257 (M+H₂O)⁺.

Intermediario 13: Al Intermediario 13C (0.5 g, 2.0 mmol) en THF (15 mL) y MeOH (5 mL) se añadió LiOH 1 N (5 mL, 5 mmol). Después de 2 h, los solventes volátiles se eliminaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó y se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 0.3 g de Intermediario 13. MS (ESI) m/z : 226.2 (M+2+H)⁺.

Intermediario 14: ácido (E)-3-(5-cloro-2-(difluorometil)fenil)acrílico



Intermediario 14A: 2-Bromo-4-cloro-1-

(difluorometil)benceno: 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 hasta temperatura ambiente y se agitó durante la
 5 noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturada y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el Intermediario 14A (0.88 g, 80%) en forma de un aceite claro. MS (ESI) m/z: 261.2 (M+Na)⁺.

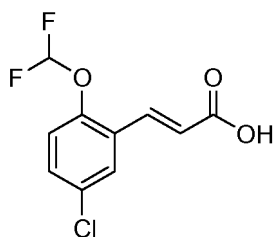
10 Intermediario 14B: 3-(5-cloro-2-(difluorometil)fenil)acrilato de (E)-*ter*-butilo: A una solución de Intermediario 14A (0.88 g, 3.64 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió acrilato de *ter*-butilo (1.401 g, 10.93 mmol), TEA (1.270 mL, 9.11 mmol) y Pd(OAc)₂ (0.082 g, 0.364
 15 mmol). La reacción se calentó hasta 90°C. Después de 5 h, la reacción se enfrió hasta ta y luego se filtró para eliminar el sólido. El filtrado 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. La purificación
 20 por cromatografía en fase normal dio el Intermediario 14B (232 mg, 22%) en forma de un aceite pardo. MS (ESI) m/z: 233.1 (M-*t*Bu)⁺.

Intermediario 14: A una solución de Intermediario 14B (232 mg, 0.804 mmol) en DCM (2.0 mL) se le añadió TFA
 25 (2.0 mL, 26.0 mmol). La reacción se agitó bajo argón a

temperatura ambiente. Después de 1 h, el solvente se eliminó y el residuo se secó para dar el Intermediario 14 (191 mg, 100%) en forma de un sólido pardo. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) 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). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) δ -111.67 (s, 2F) ppm. MS (ESI) m/z : 233.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermediario 15: ácido (E)-3-(5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil)acrílico:

10



Intermediario 15A: 3-(5-cloro-2-

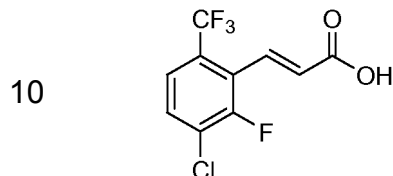
(difluorometoxi)fenil)acrilato de (E)-*ter*-butilo: A una solución de *ter*-butóxido de potasio (0.407 g, 3.63 mmol) en THF (10 mL) se le añadieron 2-(dimetoxifosforil)acetato de *ter*-butilo (0.528 mL, 2.66 mmol) y 5-cloro-2-(difluorometoxi)benzaldehído (0.50 g, 2.420 mmol) a 0°C. Después de 4 h, la solución de NH_4Cl se añadió y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de NH_4Cl , NaHCO_3 saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en fase normal para obtener el Intermediario 15A en forma de un sólido blanco (550 mg, 74%). MS (ESI) m/z : 327.0 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$. ^{19}F RMN (376 MHz,

25

CDCl_3) δ -81.11 (1 F, s) ppm.

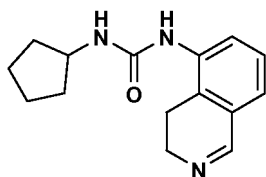
Intermediario 15: A una solución de 3-(5-cloro-2-(difluorometoxi) fenil)acrilato de (E)-*ter*-butilo (458 mg, 1.503 mmol) en DCM (4 mL) se le añadió TFA (2.0 mL, 26.0 mmol). Después de 1 h,
 5 el solvente se eliminó para dar el Intermediario 15 en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 249.0 (M+H)⁺.

Intermediario 16: ácido (E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil) fenil)acrílico



El Intermediario 16 se preparó de modo similar al Intermediario 15 sustituyendo el 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzaldehído por 5-cloro-2-(difluorometoxi)benzaldehído seguido de desprotección de TFA.
 15 MS (ESI) m/z : 292 (M+Na)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 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) ppm.

Intermediario 17: 1-ciclopentil-3-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)urea:
 20



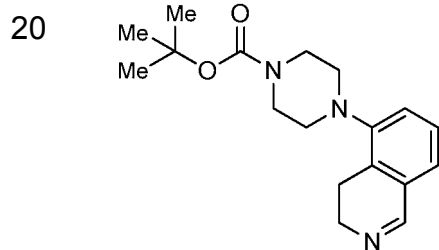
Intermediario 17A: 1-Ciclopentil-3-(isoquinolin-5-il)urea: A isoquinolin-5-amina (0.23 g, 1.595 mmol) en DCM (5
 25

mL) se añadió DIEA (0.557 mL, 3.19 mmol) y isocianatociclopentano (0.180 mL, 1.595 mmol). Después de 24 h, la reacción se neutralizó con H₂O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron (MgSO₄). El sólido amarillo impuro se recolectó y se usó en la siguiente etapa. MS (ESI) m/z: 256 (M+H)⁺.

Intermediario 17B: 1-Ciclopentil-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)urea: 17A se hidrogenó a 55 psi (3.8 kg/cm²) en EtOH (25 mL) en presencia de PtO₂ (30 mg). Después de 24 h, la reacción se filtró a través de Celite[®] y el filtrado se concentró para dar 0.389 g de Intermediario 17B en forma de un sólido oleoso blanco. MS (ESI) m/z: 260.1 (M+H)⁺.

Intermediario 17: el Intermediario 17B se oxidó con MnO₂ (2.496 g, 28.7 mmol) en DCM (20 mL). Después de 24 h, la reacción se filtró a través de Celite[®] y se concentró a 0.34 g (83%) de sólido marrón. MS (ESI) m/z: 258.1 (M+H)⁺.

Intermediario 18: 4-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo



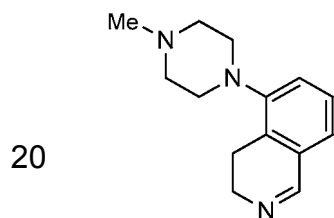
Intermediario 18A: 4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de *ter*-

25

butilo: A 5-(piperazin-1-il)isoquinolina, HCl (0.58 g, 2.322 mmol) y NaOH (5.11 mL, 5.11 mmol) en dioxano (6 mL), se enfrió en baño de hielo, se añadió Boc_2O (0.539 mL, 2.322 mmol) en dioxano (6 mL). Las capas orgánicas se destilaron y la reacción se dividió con H_2O (30 mL) y EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL) y se secó (MgSO_4). El compuesto recolectado Boc-prottegido en forma de un aceite amarillo (0.86 g) que luego se hidrogenó a 55 psi (3.8 kg/cm²) con PtO_2 en EtOH. El producto crudo luego se filtró a través de Celite® y se recolectaron 0.73 g (99%) del producto deseado en forma de un sólido blanquecino. MS (ESI) m/z: 318.1 (M+H)⁺.

Intermediario 18: el Intermediario 18A se redujo y luego se oxidó de modo similar al descrito para el Intermediario 17. MS (ESI) m/z: 316,1 (M+H)⁺.

Intermediario 19: 5-(4-Metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina:



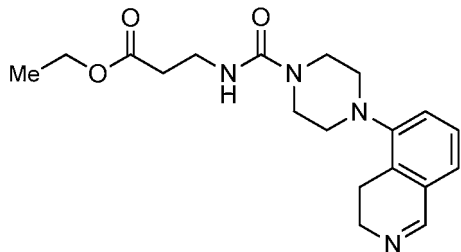
Intermediario 19A: 5-(4-Metilpiperazin-1-il)isoquinolina: A 5-(piperazin-1-il) isoquinolina, HCl (0.28 g, 1.121 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadieron metóxido de sodio (1.026 mL, 4.48 mmol) y paraformaldehído (0.040 g,

1.332 mmol). Después de 30 min, se añadió borhidruro de sodio (0.424 g, 11.21 mmol) a la mezcla anterior. La reacción se neutralizó con NaOH 1 N (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL) y se secaron (MgSO₄) para obtener 0.267 g de Intermediario 19A en forma de un aceite amarillo. MS (ESI) m/z: 228.1 (M+H)⁺.

Intermediario 19: el Intermediario 19A se redujo y luego se oxidó de modo similar al descrito para el Intermediario 17. MS (ESI) m/z: 230.0 (M+H)⁺.

Intermediario 20: 3-(4-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)piperazin-1-carboxamido) propanoato de etilo:

15



20

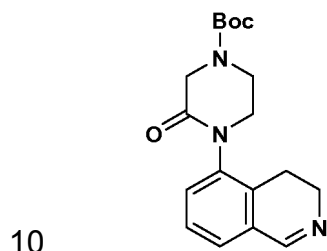
25

20A: 3-(4-(isoquinolin-5-il)piperazin-1-carboxamido)propanoato de etilo: A 5-(piperazin-1-il)isoquinolina, HCl (0.216 g, 0.865 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió DIEA (0.302 mL, 1.730 mmol) y 3-isocianatopropanoato de etilo (0.124 g, 0.865 mmol). La reacción se neutralizó con H₂O (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL) y se secaron (MgSO₄) que dio como resultado el Intermediario 20A en forma de un sólido blanco (0.39 g).

MS (ESI) m/z : 357.0 (M+H)⁺.

Intermediario 20: Intermediario 20A se redujo y luego se oxidó de modo similar al descrito para el Intermediario 18. MS (ESI) m/z : 359.0 (M+H)⁺.

5 Intermediario 21: 4-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo:



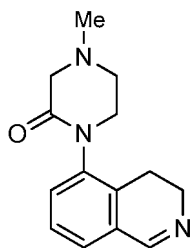
Intermediario 21A: 4-(isoquinolin-5-il)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo: a 5-bromoisoquinolina (0.3 g, 1.442 mmol) y 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (0.289 g, 1.442 mmol) se le
 15 añadieron DMSO (4 mL), 1,10-fenantrolina (0.026 g, 0.144 mmol) y K₂CO₃ (0.498 g, 3.60 mmol). La mezcla se desgasificó durante 10 min y luego se añadió CuI (0.055 g, 0.288 mmol). La reacción se calentó en un tubo sellado en baño de aceite a 130°C. Después de 24 h, la reacción estaba incompleta.
 20 Después de enfriar y desgasificar con argón, se añadió más CuI y el calentamiento se repitió. Después de 24 h, la reacción se neutralizó con NH₄OH diluido (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL) y se secaron (MgSO₄). El
 25 producto crudo se purificó por cromatografía en fase normal

seguido de HPLC. Después de dividir con NaHCO_3 saturado (15 mL) y EtOAc (50 mL), la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO_4) para obtener 0.157 g (54%) de Intermediario 21A en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z : 328 ($M+H$)⁺.

5 Intermediario 21 se preparó a partir del Intermediario 21A tal como se describió para el Intermediario 18. MS (ESI) m/z : 330.1 ($M+H$)⁺.

Intermediario 22: 1-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)-4-metilpiperazin-2-ona:

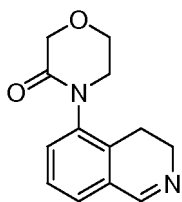
10



El Intermediario 22 se preparó de modo similar al
15 Intermediario 21 sustituyendo la 4-metilpiperazin-2-ona por el 3-oxopiperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo. MS (ESI) m/z : 244.1 ($M+H$)⁺.

Intermediario 23: 4-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)morfolin-3-ona:

20

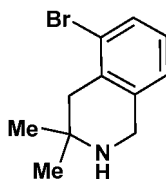


El Intermediario 23 se preparó de la misma manera
25 que en el Intermediario 22 sustituyendo morfolin-3-ona por 3-

oxopiperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo. MS (ESI) m/z : 231,1 (M+H)⁺.

Intermediario 24: 5-Bromo-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina:

5



Intermediario 24A: 3-(2-Bromofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo: A una solución de isobutironitrilo (3.58 g, 52 mmol) en THF seco (30 mL) se le añadió LiHMDS (1.0 M en THF) (80 mL, 80 mmol) a 0°C, se agitó durante 20 min y a esta solución se añadió 1-bromo-2-(bromometil)benceno (10 g, 40 mmol) en THF seco (70 mL). Después de 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc (2 x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 9.5 g (99%) de Intermediario 24A en forma de un líquido de color de vino tinto. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.60 (2 H, m), 7.30-7.34 (1 H, m), 7.12-7.17 (1 H, m), 3.08 (2 H, s), 1.4 (6 H, s) ppm.

Intermediario 24B: ácido 3-(2-Bromofenil)-2,2-dimetilpropanoico: A una solución de 24A (19 g, 79.83 mmol) en etilenglicol (100 mL) se le añadieron gránulos de hidróxido de potasio (20 g, 359.24 mmol) y la reacción se

calentó a 150°C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con H₂O y la capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x). La capa acuosa se acidificó con HCl 1.5 N, se extrajo con EtOAc (2 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 18.0 g, (87.8%) de Intermediario 24B en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 257 (M+H)⁺.

10 Intermediario 24C: 1-Bromo-2-(2-isocianato-2-metilpropil)benceno: A una solución de Intermediario 24B (9.0 g, 35.0 mmol) en tolueno (80 mL) a 0°C, se le añadió TEA (4.7 mL, 33.2 mmol) y, lentamente, difenilfosforilazida (9.17 g, 33.2 mmol). Después de 45 min a 0°C, la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃, H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 8.0 g de Intermediario 24C en forma de un líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.59 (2 H, m), 7.30 (1 H, m), 7.14 (1 H, m), 3.03 (2 H, s), 1.41 (6 H, s) ppm.

Intermediario 24D: 1-(2-bromofenil)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de metilo: A una solución agitada del Intermediario 24C (8.0 g, 31.5 mmol) en THF seco (80 mL) a

0°C, se le añadió MeOH (5.0 mL, 157.5 mmol) y, lentamente, NaH (60% en aceite) (3.8 g, 94.5 mmol). Después de 3 h a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó con agua helada y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas
 5 combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el Intermediario 24D (8.5 g, 94.5%) en forma de sólido blanco. MS (ESI) m/z: 286.0 (M+H)⁺.

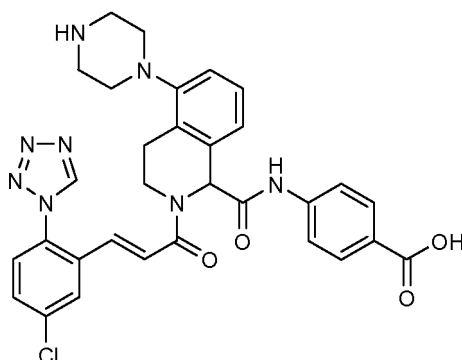
Intermediario 24E: 5-bromo-3,3-dimetil-3,4-
 10 dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de metilo: A una solución de 24D (5.0 g, 17,5 mmol) en AcOH/H₂SO₄ (3:1; 15 + 5 mL) a 0°C se añadió, lentamente, paraformaldehído (0.524 g, 17.5 mmol). Después de 48 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con H₂O, se extrajo con
 15 EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃, H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 4.6 g de Intermediario 24E en forma de un líquido marrón. MS (ESI) m/z: 300.0 (M+H)⁺.

20 Intermediario 24: 5-Bromo-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: A una solución de Intermediario 24E (4.6 g) en etilenglicol (50 mL) se le añadió solución acuosa al 50% de KOH (23 mL) y la reacción se calentó a 150°C durante 3 días. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó
 25 con H₂O, se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas

combinadas se extrajeron con solución 1.5 N de HCl, la capa acuosa se alcalinizó con solución al 10% de NaOH, se extrajo con EtOAc dos veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se
 5 filtraron y se concentraron para dar el Intermediario 24 (1.5 g, 39.4%) en forma de un líquido marrón. MS (ESI) m/z: 242.2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1: ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilóil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, TFA
 10

15



Una mezcla de Intermediario 18 (0.1 g, 0.317 mmol), Intermediario 6 (0.064 g, 0.317 mmol) e Intermediario 2 (0.079 g, 0.317 mmol) se calentaron en EtOH (3mL) a reflujo
 20 durante 24 h. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró, seguido de tratamiento con TFA/DCM para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo (0.018 g, 7.5%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (1 H, br. s.), 10.68 (1 H, s), 9.79 (1 H, s), 8.60 (2
 25 H, br. s.), 8.32 (1 H, d, J = 2.02 Hz), 7.75 - 7.89 (2 H,

m), 7.63 - 7.71 (2 H, m), 7.60 (1 H, d, $J = 8.84$ Hz), 7.43 (1 H, d, $J = 15.41$ Hz), 7.32 (1 H, d, $J = 7.58$ Hz), 7.20 (1 H, t, $J = 7.83$ Hz), 6.97 (1 H, d, $J = 8.08$ Hz), 6.91 (1 H, d, $J = 15.41$ Hz), 5.72 (1 H, s), 4.23 (1 H, d, $J = 5.56$ Hz), 3.60 - 3.70 (1 H, m), 3.21 (4 H, br. s.), 2.85 - 3.11 (6 H, m) ppm. MS (ESI) m/z : 613.1 (M+H)⁺. HPLC analítica: RT = 5.54 min.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 2 se prepararon mediante la reacción de Ugi tal como se describió en el Ejemplo 1, usando el Intermediario 1, el Intermediario 2 o el Intermediario 3A; los correspondientes intermediarios de imina, hechos de modo similar al Intermediario 18, a partir de piperazinas asequibles en comercios y 5-bromoisoquinolina; y los intermediarios apropiados de benzoato de isociano.

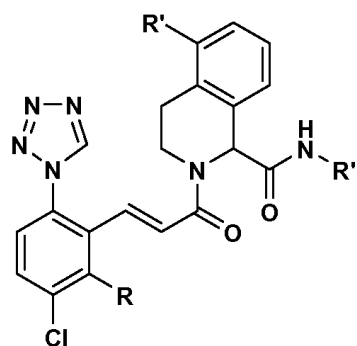
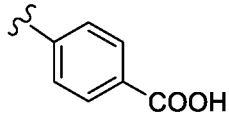
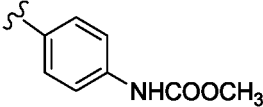
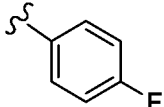
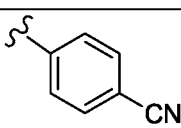
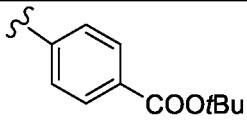
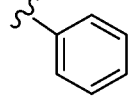


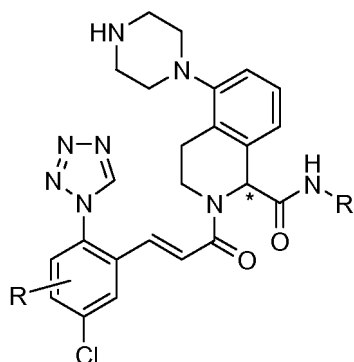
Tabla 2

Ejemplo N.º	R	R'	R''	M+H	RT
2	H	Piperazina		587.0	5.54

5	3	F	Piperazina		631.0	5.62
	4	F	Piperazina		660.1	5.40
	5	F	Piperazina		605.1	6.06
	6	F	Piperazina		612.1	5.88
10	7	F	Piperazina		687.2	7.08
	8	F	Piperazina		587.3	5.93
	9	F	Piperazina	6-indazol-1-CBz	761.2	6.63
15	10	F	Boc-piperazina	6-indazol-1-tBoc	827.1	12.14
	11	F	Piperazina	6-indazol	627.2	5.51

Los siguientes ejemplos en la Tabla 3 se obtuvieron a partir de separación por HPLC quiral de los correspondientes ejemplos o sus intermediarios seguido de desprotección, en la Tabla 2.

5

**Tabla 3**

10

15

Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
12	enantiómero R ^a	2-F		631.1	5.16
13	enantiómero S ^a	2-F		631.1	5.16
14	enantiómero S ^b	4-F	6-indazol	627.1	5.75
15	enantiómero R ^b	4-F	6-indazol	627.1	5.70
16	enantiómero R ^c	4-F		631.0	5.30
17	enantiómero S ^c	4-F		630.9	5.27

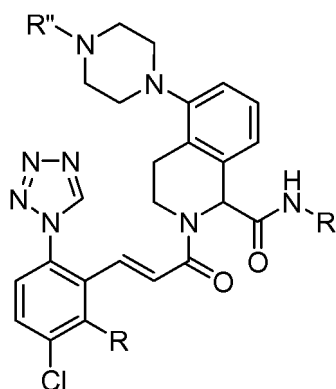
a: Métodos de HPLC quiral: a: Chiralcel OJ-H, 250 X 21 mm ID, 5 µm usando 25/25/50 MeOH-IPA-Heptano-0.1% de DEA, luego 50/50 EtOH-IPA-0.1% de DEA a 18 mL/min.

b: columna Chiracel OD 5 cm x 50 cm y 20% de heptano/ 80% (1:1 EtOH/MeOH) a 50 mL/min.

c: Chiralpak AS-H, 2 X 15 cm usando 30% IPA-0.1% de DEA/CO₂ (100 bar) a 60 mL/min.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 4 se prepararon por medio de la reacción de Ugi, tal como se indica en el Ejemplo 1, usando el correspondiente intermediario de imina tales como los Intermediarios 18, 19 ó 20 o una imina hecha de modo similar al Intermediario 20 sustituyendo cloroformato de metilo por 3-isocianatopropanoato de etilo. Los ácidos, Intermediarios 1, 2 ó 3A y los isonitrilos, Intermediarios 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 1-fluoro-4-isocianobenceno asequible en comercios se usó tal como se requirió. La desprotección final de los ésteres t-butílicos o carbamatos con TFA/DCM dieron como resultado los productos deseados finales tal como se describió previamente.

15

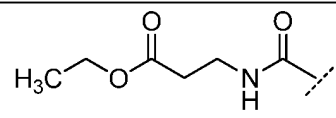
**Tabla 4**

20

Ejemplo N.º	R	R'	R''	M+H	RT
18	F	-4-PhCOOH	CH ₃	645.1	5.24
19	H	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃	656.1	5.8
20	F	-4-PhCN	CH ₃	626.2	5.10*
21	H	-4-PhCOOH		756.1	7.87

25

5

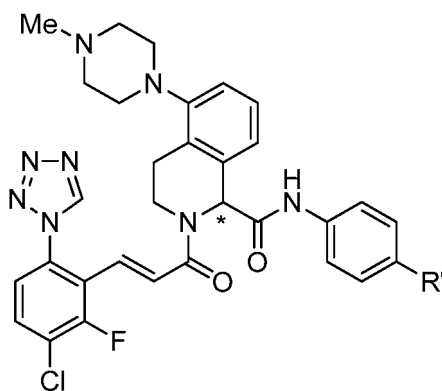
22	H	-4-PhCOOH	CH ₃ OOC-	671.1	8.49
23	H	-4-PhNHCOO CH ₃		785.1	8.20
24	F	-4-PhNHCOO CH ₃	CH ₃ OOC-	660.1	5.43
25	F	-4-PhF	CH ₃ OOC-	663.4	9.50
26	F	-4-PhCN	CH ₃ OOC-	670.1	9.93
27	F	6-indazol	CH ₃	641.2	6.21

*método B

10

Los ejemplos en la Tabla 5 se prepararon de modo similar al Ejemplo 18 (Tabla 4) y se separaron por HPLC quiral.

15

**Tabla 5**

20

Ejemplo N.º	R'	Estereoquímica	M+H	RT
28	COOEt	enantiómero R ^a	673.3	6.47
29	COOEt	enantiómero S ^a	673.3	6.46
30	COOH	enantiómero R ^a	645.3	5.20
31	COOH	enantiómero S ^a	645.3	5.20

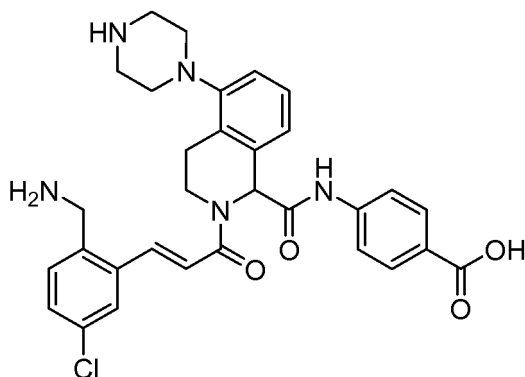
25

a: Chiralpak IA SFC (250x21mm) usando 40% de EtOH-0.1% de DEA/ 60% de CO₂ a 60 mL/min, 150 bar, 35°C.

Ejemplo 32:

Ácido (E)-4-(2-(3-(2-(Aminometil)-5-clorofenil)acriloil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de tri TFA:

5



10

El Ejemplo 32 se preparó de modo similar al Ejemplo 1, usando el Intermediario de ácido (E)-3-(2-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)-5-clorofenil)acrílico en la reacción de Ugi. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.98 (3 H, d, *J* = 8.84 Hz), 7.87 (1 H, d, *J* = 15.41 Hz), 7.69 (2 H, d, *J* = 8.84 Hz), 7.48 - 7.58 (2 H, m), 7.29 - 7.45 (3 H, m), 7.16 (1 H, d, *J* = 7.83 Hz), 5.86 (1 H, s), 4.38 - 4.47 (1 H, m), 4.30 (2 H, s), 3.66 - 3.77 (1 H, m), 3.38 - 3.52 (4 H, m), 3.23 - 3.29 (4 H, m), 3.15 (2 H, d, *J* = 177 Hz) ppm. MS (ESI) *m/z*: 574.1 (M+H)⁺. HPLC analítico: RT = 3.55 min.

15

20

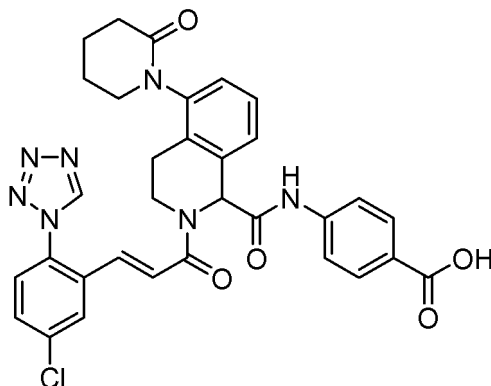
Ejemplo 33:

Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(2-oxopiperidin-1-il)-1,2,3,4-

25

tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico:

5



33A: 1-(Isoquinolin-5-il)piperidin-2-ona: A
 isoquinolin-5-amina (0.24 g, 1.665 mmol) en THF (5 mL) se le
 10 añadió cloruro de 5-bromopentanoilo (0.223 mL, 1.665 mmol)
 seguido de la adición de THF (3 mL). La reacción se enfrió
 con baño helado y a la solución anterior se añadió KOtBu 1 M
 en THF (3.66 mL, 3.66 mmol). Después de 24 h, la reacción se
 neutralizó con H₂O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20
 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera
 (10 mL) y se secaron (MgSO₄) para obtener 0.4 g de 33A en
 forma de un sólido oscuro. MS (ESI) m/z: 227 (M+H)⁺.

33B: 1-(1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolin-5-il)piperidin-2-ona: 33A se hidrogenó a 55 psi (3.8 kg/cm²) en
 20 EtOH (20 mL) en presencia de PtO₂ (30 mg). Después de 24 h,
 la reacción se filtró a través de Celite[®] y se concentró para
 obtener 0.4 g de aceite oscuro en forma de producto deseado.
 MS (ESI) m/z: 231.3 (M+H)⁺.

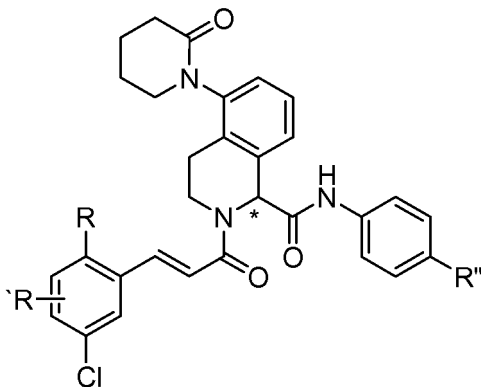
33C: 1-(3,4-Dihidroisoquinolin-5-il)piperidin-2-ona:
 25 33B (0.38 g, 1.650 mmol) se oxidó con MnO₂ para obtener 0.36 g de

33C en forma de un aceite oscuro. MS (ESI) m/z : 229.0 (M+H)⁺.

El Ejemplo 33 se preparó por medio de la reacción de Ugi combinando 33C y los Intermediarios 2 y 6 tal como se describió previamente para el Ejemplo 1 seguido de
 5 desprotección de TFA. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.54 (1 H, s), 8.17 (1 H, t, J = 2.78 Hz), 7.90 - 8.03 (2 H, m), 7.61 - 7.73 (3 H, m), 7.56 - 7.60 (1 H, m), 7.52 (1 H, d, J = 7.83 Hz), 7.29 - 7.44 (2 H, m), 7.14 - 7.27 (2 H, m), 5.87 - 5.94 (1 H, m), 4.19 - 4.32 (1 H, m), 3.82 - 3.98 (1 H, m), 3.63 -
 10 3.73 (1 H, m), 3.45 - 3.54 (1 H, m), 2.98 - 3.11 (1 H, m), 2.76 - 2.89 (1 H, m), 2.50 - 2.62 (2 H, m), 2.02 (4 H, br. s) ppm. MS (ESI) m/z : 626.0 (M+H)⁺. HPLC analítico: RT = 7.46 min.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 6 se prepararon por reacción de Ugi tal como se describió en el Ejemplo 1
 15 usando el intermediario 33C y los intermediarios 1, 2, 3, 5 y 12 de ser apropiado. La desprotección con TFA/DCM se llevó a cabo de ser necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral.

20



25

Tabla 6

	Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	R''	M+H	RT
5	34	Racémico	tetrazol	2-F	COOH	644.1	7.50
	35	enantiómero S ^a	tetrazol	2-F	COOH	644.1	7.62
	36	enantiómero R ^a	tetrazol	2-F	COOH	644.1	7.69
	37	enantiómero S ^a	tetrazol	2-F	COOtBu	700.1	10.65
	38	Racémico	-COMe	2-F	COOH	618.0	8.10
10	39	enantiómero R ^a	-COMe	2-F	COOH	618.0	5.68
	40	enantiómero S ^a	-COMe	2-F	COOH	618.0	5.68
	41	enantiómero R ^b	tetrazol	4-F	COOH	643.9	7.75
	42	enantiómero S ^b	tetrazol	4-F	COOH	643.9	7.76
	43	Racémico	tetrazol	2-F	COOEt	672.3	9.35
15	44	enantiómero R ^c	tetrazol	2-F	COOEt	672.3	9.02
	45	enantiómero S ^c	tetrazol	2-F	COOEt	672.3	9.06

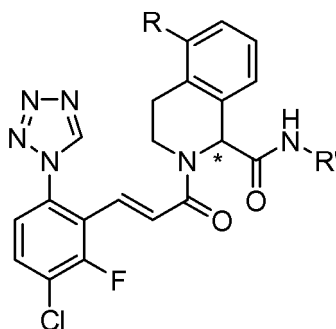
a: HPLC quirál usando Chiralcel OD 5x50 cm usando 20% de heptano y 80% de (1:1MeOH/EtOH) a 50 mL/min.

b: Chiralpak IA SFC, 150 X 30 mm usando 55% de EtOH-0.1% de DEA/45% de CO₂ a 70 mL/min, 100 Bar, 35°C.

c: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm 30 mm usando 45% (4:1 IPA-EtOH-0.1%DEA+3% de H₂O)/55% de CO₂ a 60 mL/min, 100 Bar, 35°C.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 7 se prepararon por reacción de Ugi tal como se describió en el Ejemplo 1

usando los intermediarios de imina 19, 21, 22 ó 23 y los intermediarios 6, 7, 8, 9, 10 u 11 de ser apropiado. La desprotección con TFA/DCM se llevó a cabo de ser necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermediario de estadio tardío protegido y luego se desprotegió de ser indicado.

Tabla 7

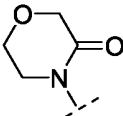
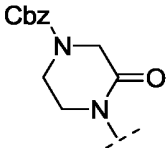
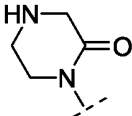
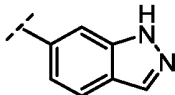
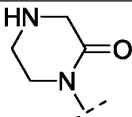
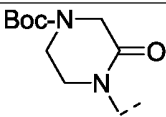
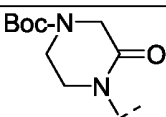
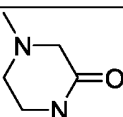
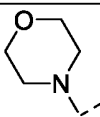
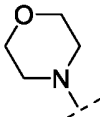
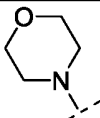
Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
46	Racémico		-4-PhCOOH	646.0	7.04
47	Racémico			642.6	7.15
48	enantiómero R ^a		-4-PhCOOH	646.0	7.15
49	enantiómero S ^a		-4-PhCOOH	646.0	7.15
50	enantiómero S ^a		-4-PhCOOtBu	701.9	9.90

5

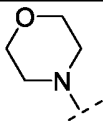
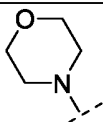
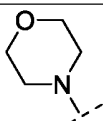
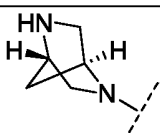
10

15

20

Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
51	Racémico		-4-PhCOOEt	674.0	8.61
52	Racémico		-4-PhCOOH	779.1	8.76
53	Racémico			655.2	5.28
54	Racémico		-4-PhCOOH	645.0	5.20
55	Racémico		-4-PhCOOtBu	801.5	11.25
56	Racémico		-4-PhCOOEt	773.5	10.3
57	Racémico		-4-PhCOOtBu	715.3	6.82
58	Racémico		-4-PhNHCOOCH ₃	661.0	9.33
59	Racémico		-4-PhCOOtBu	688.3	10.8
60	Racémico		4-PhCOOH	632.2	8.40

25

	Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
5	61	enantiómero R ^b		4-PhCOOH	632.3	8.44
	62	enantiómero S ^b		4-PhCOOH	632.3	8.44
	63	Racémico		-4-PhCOOEt	660.3	10.6
10	64	Diastereómero		4-PhCOOH	643.2	5.49

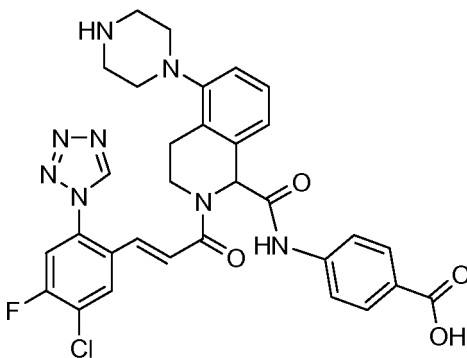
a: Chiracel OD 5 x 50 cm usando 20% de heptano/80% 1:1 EtOH/MeOH a 50 mL/min.

b: Chiralpak 250x21 mm, usando AD-H usando 45% (1:1EtOH-IPA-0.1%DEA)/55% de CO₂ a 60 mL/min, 100 bar, 35°C.

15 Ejemplo 65:

Ácido (E)-4-(2-(3-(5-cloro-4-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilóil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de bis TFA

20



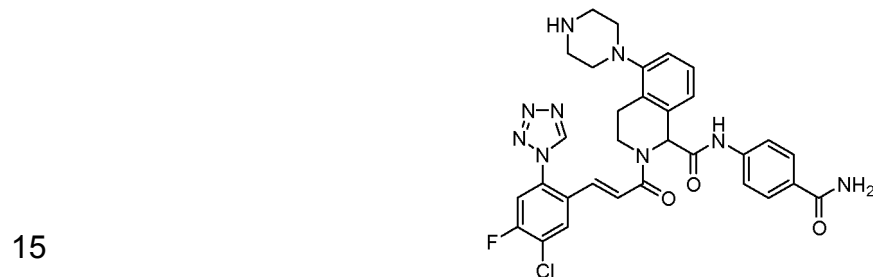
25

El Ejemplo 65 se preparó de modo similar al Ejemplo

1 sustituyendo Intermediario 5 por el Intermediario 2. ^1H
 RMN (500 MHz, MeOD) δ 10.22 - 10.48 (1 H, m), 9.37 - 9.51 (1
 H, m), 8.11 - 8.28 (1 H, m), 7.75 - 7.96 (2 H, m), 7.45 -
 7.66 (2 H, m), 7.15 - 7.34 (2 H, m), 6.97 - 7.18 (3 H, m),
 5 5.63 - 5.75 (1 H, m), 4.09 - 4.32 (2 H, m), 3.48 - 3.61 (2 H,
 m), 3.24 - 3.43 (4 H, m), 2.97 - 3.19 (4 H, m) ppm. MS (ESI)
 m/z: 631 (M+H) $^+$. HPLC analítico: RT = 5.55 min.

Ejemplo 66:

(E)-N-(4-carbamoilfenil)-2-(3-(5-cloro-4-fluoro-2-
 10 (1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolin-1-carboxamida, sal de bis-TFA:



66A: 4-(1-(4-carbamoilfenilcarbamoil)-2-(3-(5-
 cloro-4-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de (E)-
 ter-butilo: Al compuesto Boc-prottegido 65 (piperazina como
 20 Boc protegida) (0.2 g, 0.274 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió
 cloruro de amonio (0.022 g, 0.410 mmol), PyBOP (0.142 g,
 0.274 mmol) y DIEA (0.072 mL, 0.410 mmol). Después de 24 h,
 la reacción se dividió con H₂O (15 mL) y EtOAc (40 mL). La
 capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 10 mL), 10% de LiCl (10
 25 mL), salmuera (10 mL) y se secó (MgSO₄). MS (ESI) m/z: 730.0

(M+H)⁺.

Ejemplo 66: 66A se desprotegió con 30% de TFA/DCM (10 mL). Después de 2 h, la reacción se concentró y se purificó por HPLC en fase inversa y se liofilizó para obtener 4.6 mg (1.8%) del ejemplo 66 as un sólido pardo. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.46 (1 H, s), 8.14 - 8.26 (1 H, m), 7.72 (2 H, d, *J* = 8.84 Hz), 7.49 - 7.63 (4 H, m), 7.17 - 7.30 (2 H, m), 7.00 - 7.14 (2 H, m), 5.69 (1 H, s), 4.14 - 4.28 (1 H, m), 3.50 - 3.67 (1 H, m), 3.27 - 3.42 (4 H, m), 2.99 - 3.17 (6 H, m) ppm. MS (ESI) *m/z*: 630.0 (M+H)⁺. HPLC analítico: RT = 5.26 min.

Los ejemplos en la Tabla 8 se prepararon de modo similar al Ejemplo 66 usando las aminas apropiadas en lugar de cloruro de amonio.

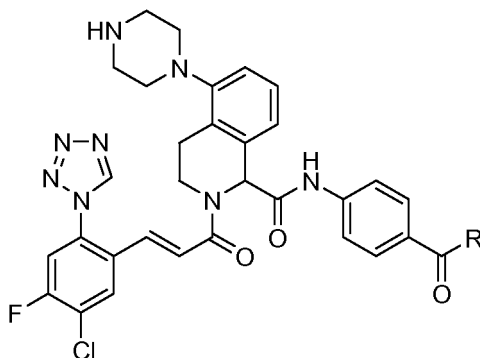


Tabla 8

Ejemplo N.º	R	M+H	RT
67	Ciclopropanamina	670.07	1.87*
68	2-(1 <i>H</i> -imidazol-4-il)etanamina	724.13	1.66*
69	Anilina	706.11	2.25*
70	N-(4-aminofenil)acetamida	763.26	1.88*
71	Etilo	658.11	1.85*

5

Ejemplo N.º	R	M+H	RT
72	N-(2-aminoetil)acetamida	715.23	1.67*
73	3-aminopropanamida	701.14	1.64*
74	2-aminoacetato de metilo	702.12	1.83*
75	3-metoxianilina	736.20	2.30*
76	Dimetilamina	658.1	5.52
77	Metilamina	643.9	5.38

* Columna usada: Supelco Ascentis Express 4.6 x 50
10 mm 2.7 μ M C18. Fase móvil:

A = 5:95 Acetonitrilo:H₂O; B = 95:5
Acetonitrilo:H₂O; Modificador = 0.05% de TFA

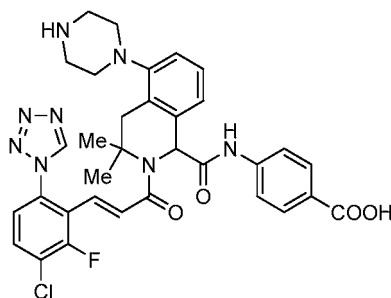
Longitud de onda: 220 nm. Las demás muestras
usaron el método A.

15

Ejemplo 78:

Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-
1-il)fenil)acriloil)-3,3-dimetil-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de bis-TFA:

20



78A: 5-bromo-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-
25 2(1H)-carboxilato de bencilo: Al intermediario 24 (900 mg,

3.75 mmol) en THF seco (9 mL), a 0°C, se le añadió NaOH acuoso al 10% (5.4 mL) seguido de la adición gota a gota de cloroformato de bencilo (0.6 mL, 4.12 mmol). Después de 48 h, la reacción se neutralizó con H₂O helada, se extrajo con EtOAc (2 x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice dio como resultado 78A (0.6 g, 42.8%) en forma de un líquido blanco. MS (ESI) m/z: 347.0 (M+H)⁺.

78B: 5-(4-(*ter*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de bencilo: a 78A (600 mg, 1.60 mmol) en tolueno (5 mL) se le añadió NaOtBu (215 mg, 2.24 mmol), piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (358 mg, 1.92 mmol), Pd₂(dba)₃ (3.6 mg, 0.004 mmol) y BINAP (7.4 mg, 0.012 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C en un tubo sellado. Después de 18 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con H₂O, se extrajo con EtOAc dos veces, las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice dio como resultado 78B (500 mg, 67%) en forma de un líquido verde. MS (ESI) m/z: 480.4 (M+H)⁺.

78C: 4-(3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo: a 78B (340 mg) en

EtOH (4 mL) se le añadió 10% de Pd/C (68 mg, 20 vol) y la reacción se hidrogenó bajo 14 psi (0.98 kg/cm²) de H₂. Después de 3 h, la reacción se filtró a través de Celite[®] y se lavó dos veces con MeOH. Las capas orgánicas combinadas
5 se evaporaron para obtener 78C (170 mg, 69.6%) en forma de un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 346.2 (M+H)⁺.

78D: 4-(3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-5-il)piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo: A una solución de 78C (170 mg, 0.49 mmol) en EtOH (2 mL) se le añadió yodo (281
10 mg, 2.21 mmol) y NaOAc (60 mg, 0.73 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C. Después de 3 h, el solvente se evaporó y el residuo se neutralizó con solución al 10% de tiosulfato de sodio y se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O. La capa
15 orgánica se extrajo con 2 mL de solución 0.5 N de HCl y las capas acuosas combinadas se alcalinizaron con solución amoniacal y se extrajeron con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar
20 78D (90 mg, 53.2%). MS (ESI) m/z: 344.2 (M+H)⁺.

El Ejemplo 78 se preparó en una reacción de Ugi de modo similar al Ejemplo 1 usando 78D, el Intermediario 3 y el Intermediario 6 seguido de TFA desprotección y purificación por HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (1 H, s), 10.48
25 (1 H, s), 9.86 (1 H, s), 8.63 (2 H, bs), 7.88-7.97 (3 H, m),

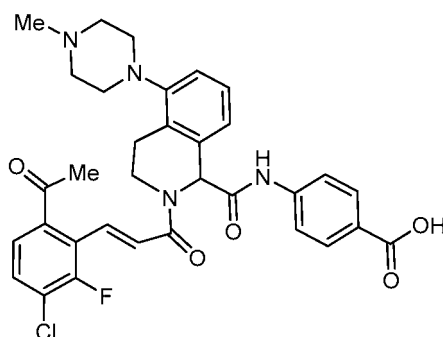
7.66 (3 H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.53 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.29 (1 H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.07-7.11 (3.0 H, m), 5.74 (1 H, bs), 3.20 - 3.23 (2 H, m), 3.06-3.10 (2 H, m), 2.94 (3 H, bs), 1.81 (3 H, s), 1.11 (3 H, s) ppm. LCMS m/z : 659.4 (M+H)⁺. HPLC

5 analítico: RT = 7.62 min.

Ejemplo 79:

Ácido (E)-4-(2-(3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrilóil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de bis-TFA

10



15

El Ejemplo 79 se preparó de modo similar al Ejemplo 1 usando el Intermediario 19, el Intermediario 6 y el Intermediario 12 seguido de desprotección de TFA. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (1 H, s), 9.51 - 9.65 (1 H, m), 7.88 (2 H, d, $J = 8.80$ Hz), 7.73 - 7.79 (1 H, m), 7.70 (2 H, d, $J = 8.80$ Hz), 7.56 (1 H, d, $J = 15.68$ Hz), 7.44 (1 H, d, $J = 7.70$ Hz), 7.28 (1 H, t, $J = 7.84$ Hz), 7.03 - 7.12 (2 H, m), 5.85 (1 H, s), 4.21 (1 H, ddd, $J = 12.04, 5.16, 4.81$ Hz), 3.59 - 3.67 (1 H, m), 3.47 - 3.56 (2 H, m), 3.18 - 3.31 (5 H, m), 3.09 - 3.17 (1 H, m), 2.99 - 3.05 (2 H, m), 2.85 - 2.93

20

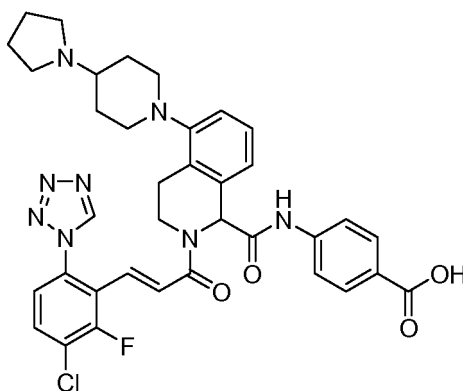
25

(4 H, m), 2.59 (3 H, s) ppm. MS (ESI) m/z : 619 (M+H)⁺. HPLC analítico: RT = 5.0 min.

Ejemplo 80:

Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de bis TFA

10



80A: 5-(4-(Pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)isoquinolina: A 5-bromoisoquinolina (1 g, 4.81 mmol), 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (1.112 g, 7.21 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0.647 g, 6.73 mmol), se añadió tolueno (10 mL) y la mezcla se desgasificó con argón. BINAP (0.090 g, 0.144 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0.044 g, 0.048 mmol) se añadieron y la reacción se calentó hasta 130°C en un microondas durante 20 min. La purificación por cromatografía en fase normal dio como resultado 0.84 g (62.7%) de 80A en forma de un sólido pardo. MS (ESI) m/z : 282.1 (M+H)⁺.

80B: 5-(4-(Pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina: 80A se hidrogenó en presencia de PtO₂ y

25

luego se oxidó con MnO_2 para obtener 0.85 g (62.8%) de 80B en forma de un aceite amarillo. MS (ESI) m/z : 284.2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

El Ejemplo 80 se preparó por medio de la reacción de Ugi como en el Ejemplo 1 usando 80B y los Intermediarios 3A y 6 seguido de desprotección de TFA. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.56 (1 H, s), 7.95 (2 H, d, $J = 8.59$ Hz), 7.72 - 7.85 (1 H, m), 7.64 (2 H, dd, $J = 8.72, 1.39$ Hz), 7.49 (1 H, dd, $J = 8.72, 1.39$ Hz), 7.23 - 7.42 (2 H, m), 7.14 - 7.23 (1 H, m), 7.07 (1 H, d, $J = 7.58$ Hz), 6.91 - 7.05 (1 H, m), 5.76 (1 H, s), 4.12 (1 H, ddd, $J = 11.75, 4.67, 4.55$ Hz), 3.72 (2 H, br. s.), 3.41 - 3.57 (1 H, m), 3.07 - 3.32 (7 H, m), 2.90 (1 H, t, $J = 11.24$ Hz), 2.57 - 2.71 (1 H, m), 2.14 - 2.38 (4 H, m), 1.83 - 2.11 (4 H, m) ppm. MS (ESI) m/z : 699.4 $(\text{M}+\text{H})^+$. HPLC analítico: RT = 5.51 min.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 9 se prepararon de modo similar al Ejemplo 80 a partir de la piperidina sustituida apropiada e isonitrilos (Intermediarios 6, 7, 8, 9, 10 u 11 o comerciales). La separación quiral se llevó a cabo usando HPLC quiral en los intermediarios de último estadio seguido de desprotección y purificación de ser indicado.

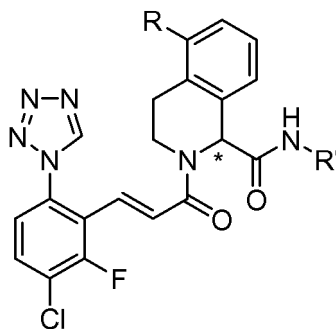
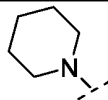
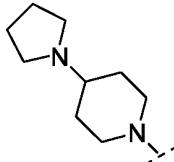
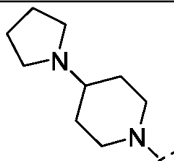
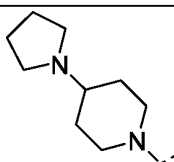
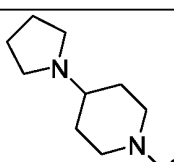
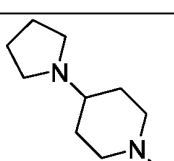
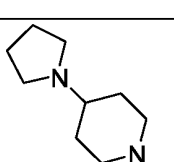
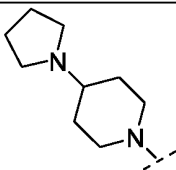
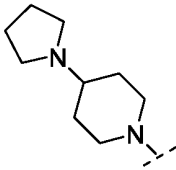
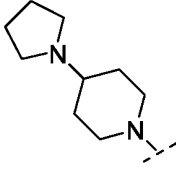
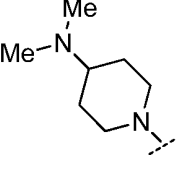
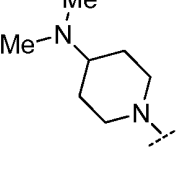
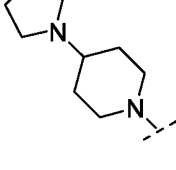
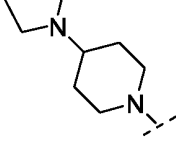


Tabla 9

	Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
5	81	Racémico		-4-PhCOOH	630.3	7.46
	82	Racémico		-4-Ph-F	673.4	6.83
10	83	Racémico		-4-PhCOOEt	727.4	6.70
	84	Racémico		-4-PhCOOtBu	755.4	8.73
15	85	Racémico		4-PhCN	680.4	6.47
	86	enantiómero S ^a		-4-Ph-F	673.5	6.69
20	87	enantiómero S ^a		-4-PhCOOH	699.4	5.90

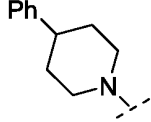
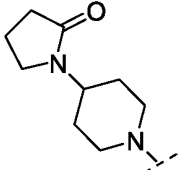
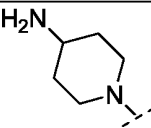
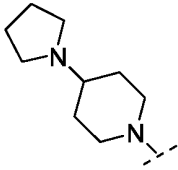
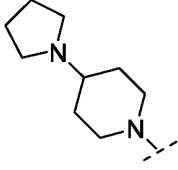
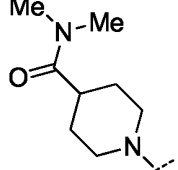
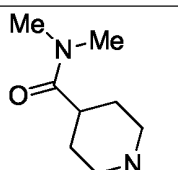
	Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
5	88	enantiómero R ^a		-4-PhCOOH	699.4	5.91
	89	Racémico		-4-PhNHCOOCH ₃	728.5	6.10
	90	enantiómero R ^a		-4-Ph-F	673.5	6.85
10	91	Racémico		-4-PhCOOtBu	729.5	7.28
	92	Racémico		-4-PhCOOH	673.5	5.65
	93	enantiómero R ^b		-4-Ph-COOEt	727.6	6.88
20	94	enantiómero S ^b		-4-Ph-COOEt	727.6	6.85

5

10

15

20

Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
95	Racémico		-4-PhCOOH	706.3	9.61
96	Racémico		-4-PhCOOH	713.3	7.45
97	Racémico		-4-PhCOOH	645.4	5.19
98	enantiómero R ^c		-4-PhNHCOOCH ₃	728.6	5.84
99	enantiómero S ^c		-4-PhNHCOOCH ₃	728.6	5.89
100	Racémico		-4-PhCOOH	701.2	7.20
101	enantiómero S ^h		-4-PhCOOH	701.2	7.26

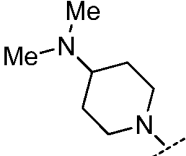
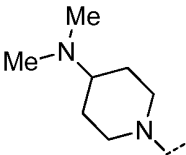
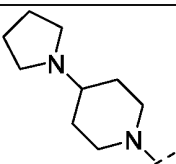
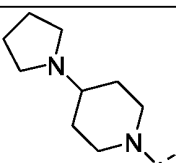
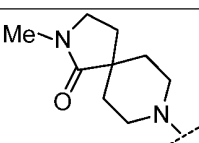
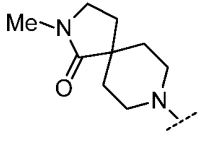
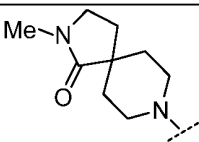
25

5

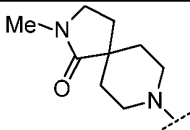
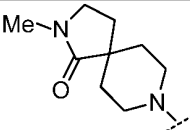
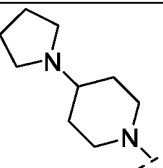
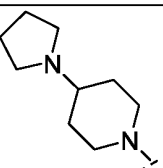
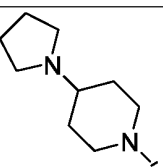
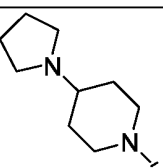
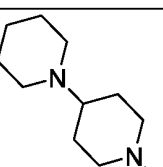
10

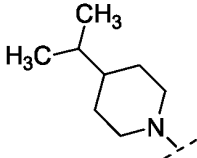
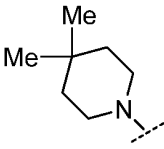
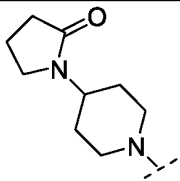
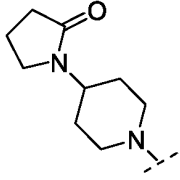
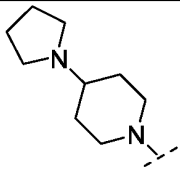
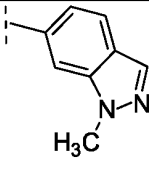
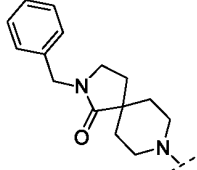
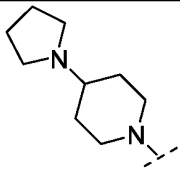
15

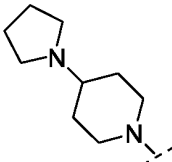
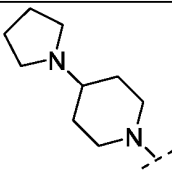
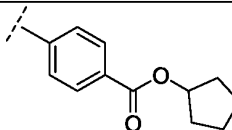
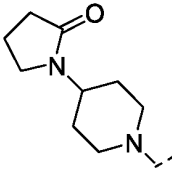
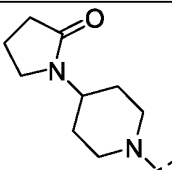
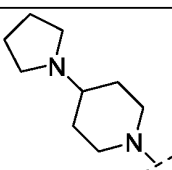
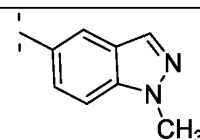
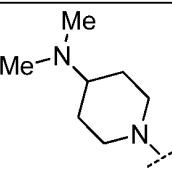
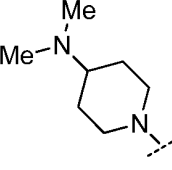
20

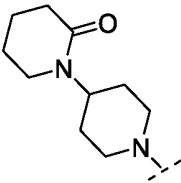
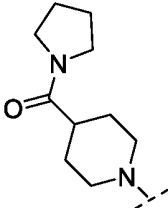
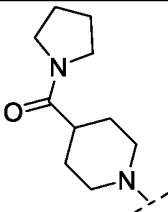
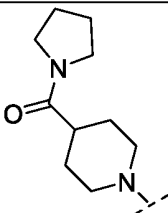
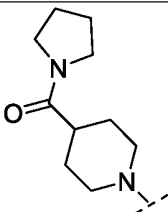
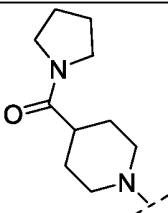
Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
102	enantiómero R ^a		-4-PhCOOH	673.5	5.39
103	enantiómero S ^a		-4-PhCOOH	673.5	5.37
104	Racémico		-4-Ph-Cl	689.5	6.94
105	Racémico		-4-PhCOOnBu	755.6	7.65
106	Racémico		-4-PhCOOH	713.5	7.02
107	enantiómero R ^e		-4-PhCOOH	713.5	6.98
108	enantiómero S ^e		-4-PhCOOH	713.5	6.97

25

	Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
5	109	Racémico		-4-PhCOOEt	741.6	8.45
	110	enantiómero S		-4-PhCOOEt	741.3	9.20
	111	enantiómero R ^a		-4-Ph-Cl	689.5	7.36
10	112	enantiómero S ^a		-4-Ph-Cl	689.5	6.95
	113	enantiómero R ^a		-4-PhCOOnBu	755.6	8.03
15	114	enantiómero S ^a		-4-PhCOOnBu	755.7	8.05
	115	Racémico		-4-PhCOOH	713.5	6.70

Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
116	Racémico		-4-PhCOOH	672.5	9.62
117	Racémico		4-PhCOOH	658.5	9.21
118	enantiómero R ^c		-4-PhCOOH	713.5	7.27
119	enantiómero S ^c		-4-PhCOOH	713.5	7.82
120	Racémico			709.3	5.76
121	Racémico		-4-PhCOOH	789.6	8.55
122	Racémico		-4-PhCOOiPr	741.6	7.26

Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
123	Racémico		-4-PhCOOiBu	755.6	7.69
124	Racémico			767.6	7.61
125	enantiómero R ^d		-4-Ph-COOEt	741.5	9.13
126	enantiómero S ^d		-4-Ph-COOEt	741.5	9.09
127	Racémico			709.6	7.01
128	enantiómero R ^e		-4-PhCOOEt	701.5	7.45
129	enantiómero S ^e		-4-PhCOOEt	701.5	7.45

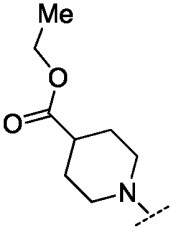
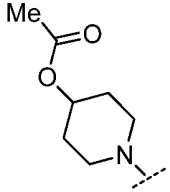
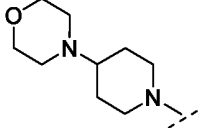
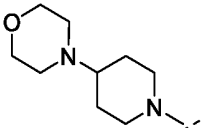
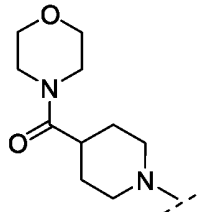
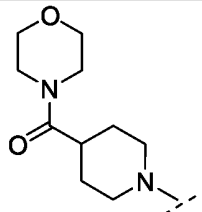
Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
130	Racémico		-4-PhCOOH	727.5	8.86
131	Racémico		-4-PhCOOH	727.5	8.37
132	enantiómero R ^f		-4-PhCOOH	727.6	7.08
133	enantiómero S ^f		-4-PhCOOH	727.6	10.6 9?
134	Racémico		-4-PhCOOEt	755.5	8.56
135	enantiómero S ^f		-4-PhCOOEt	755.3	9.3

5

10

15

20

Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
136	Racémico		-4-PhCOOH	702.0	13.0 2
137	Racémico		-4-PhCOOH	688.3	10.4 7
138	Racémico		-4-PhCOOH	715.3	6.19
139	enantiómero S ^k		-4-PhCOOH	715.4	6.20
140	Racémico		-4-PhCOOH	743.3	6.75
141	enantiómero S ^f		-4-PhCOOH	743.3	7.24

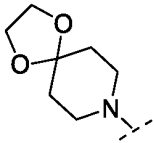
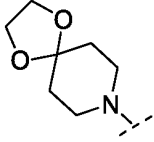
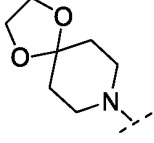
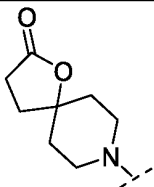
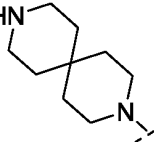
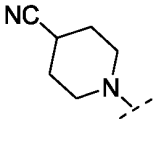
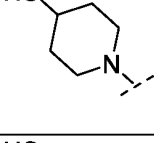
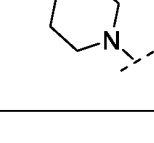
25

5

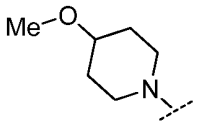
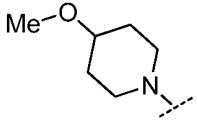
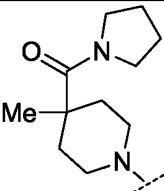
10

15

20

Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
142	Racémico		-4-PhCOOH	688.4	10.3 6
143	enantiómero S ^g		-4-PhCOOH	688.2	9.33
144	enantiómero S		-4-PhCOOMe	702.3	2.18 **
145	Racémico		-4-PhCOOH	700.2	8.75
146	Racémico		-4-PhCOOH	699.4	5.61
147	Racémico		-4-PhCOOH	655.3	9.54
148	Racémico		-4-PhCOOH	646.3	6.94
149	enantiómero S ^j		-4-PhCOOH	646.2	7.38

25

Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
150	Racémico		-4-PhCOOH	660.3	9.37
151	enantiómero S		-4-PhCOOH	660.3	8.45
152	Racémico		-4-PhCOOH	741.4	7.89

a: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm ID, 5 µm,
usando 55/45 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0.1% de DEA

a 60 mL/min, 150 bar BP, 40°C.

15 b: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm ID, 5 µm,
usando 50/50 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0.1% de DEA a 90
mL/min, 150 bar BP, 40°C.

c: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm ID, 5 µm,
usando 40/60 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0.1% de DEA a 60
20 mL/min, 125 bar BP, 40°C.

d: Chiralpak AD-H, 150 X 20 mm ID, 5 µm,
usando 50/50 CO₂/IPA-0.1% de DEA a 55 mL/min, 150 bar
BP, 35°C.

e: Chiralpak AS-H, 150 X 20 mm ID, 5 µm,
25 usando 60/40 CO₂/MeOH-0.1% de DEA a 60 mL/min, 100

bar BP, 35°C.

f: Chiralpak AD-H, 250 X 30 mm ID, 5 µm,
usando 50/50 CO₂/(1:1) EtOH-0.1% de DEA a 100 mL/min,
150 bar BP, 40°C.

5 g: Chiralpak AD-H, 150 X 21 mm ID, 5 µm,
usando 55/45 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0.1% de DEA a 45
mL/min, 150 bar BP, 40°C.

h: Chiralpak AD-H, 150 X 21 mm ID, 5 µm,
usando 50/50 CO₂/(1:1) EtOH-IPA-0.1% de DEA a 50
10 mL/min, 150 bar BP, 50°C.

i: Chiralpak OD-H, 250 X 30 cm ID, 5 µm,
usando 65/35 CO₂/EtOH-0.1% de DIPA a 90 mL/min, 150
bar BP, 45°C.

j: Chiralpak AD-H, 25 X 2 cm ID, 5 µm,
15 usando 60/40 CO₂/IPA-20 mM de NH₄OH a 50 mL/min, 100
bar BP.

k: Chiralcel OJ-H, 25 X 2 cm ID, 5 µm,
usando 70/30 CO₂/IPA-0.1% de DEA a 70 mL/min, 100 bar
BP.

20 ** tiempo de retención de LCMS.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 10 se
prepararon de modo similar al Ejemplo 80 sustituyendo
el Intermediario 3A para el ácido carboxílico
apropiado enumerado y se separaron por HPLC quiral en
25 los intermediarios de último estadio seguido de

desprotección y purificación como se indicara.

5

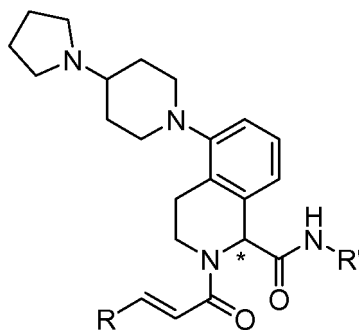


Tabla 10

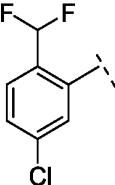
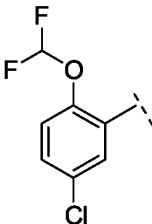
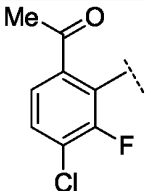
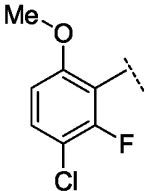
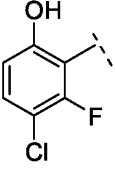
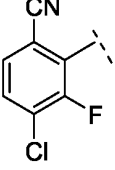
10

15

20

25

Ejemplo	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
153	Racémico		-4-PhCOOtBu	729.4	7.76
154	Racémico		-4-PhCOOH	673.5	6.07
155	Racémico		-4-PhCOOH	656.5	6.18
156	Racémico		-4-PhCOOH	613.4	6.31
157	Racémico		-4-PhCOOH	647.5	7.45

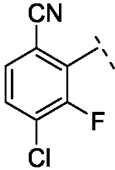
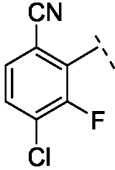
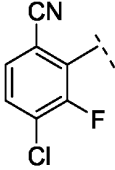
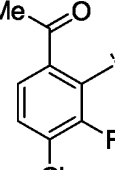
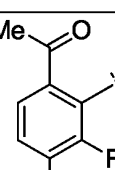
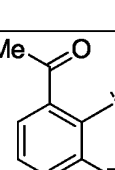
	Ejemplo	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
5	158	Racémico		-4-PhCOOH	663.5	6.39
	159	Racémico		-4-PhCOOH	679.6	6.47
10	160	Racémico		-4-PhCOOEt	701.6	7.07
	161	Racémico		-4-PhCOOH	661.2	6.99
15	162	Racémico		-4-PhCOOH	647.2	7.16
	163	enantiómero R ^a		-4-PhCOOH	656.4	5.99

5

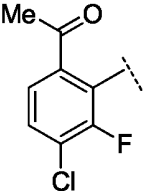
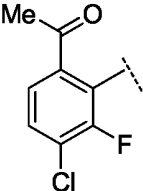
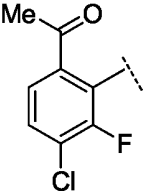
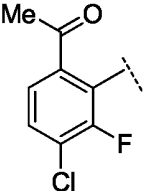
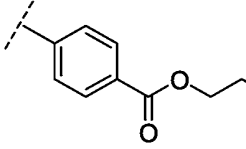
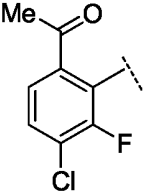
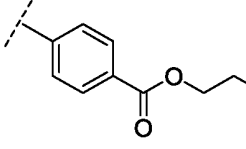
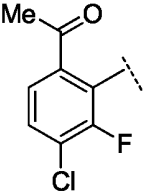
10

15

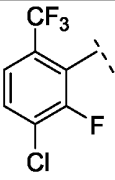
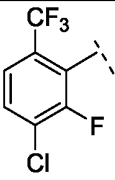
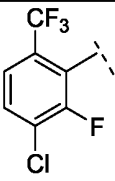
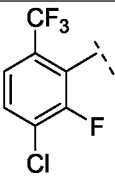
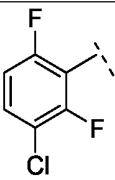
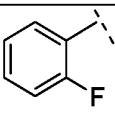
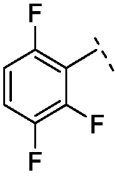
20

Ejemplo	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
164	enantiómero S ^a		-4-PhCOOH	656.4	5.97
165	Racémico		-4-PhCOOEt	684.5	9.90
166	enantiómero S ^c		-4-PhCOOEt	684.3	7.39
167	enantiómero R ^a		-4-PhCOOH	673.4	5.83
168	enantiómero S ^a		-4-PhCOOH	673.4	5.82
169	enantiómero R ^a		-4-PhCOOEt	701.4	7.05

25

	Ejemplo	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
5	170	enantiómero S ^a		-4-PhCOOEt	701.4	7.06
	171	enantiómero S		-4-PhCOOBzl	763.2	6.72 *
	172	enantiómero S		-4- PhCOOCH ₂ CON (CH 3) ₂	758.2	6.74
15	173	enantiómero S			768.2	6.53
	174	enantiómero S			731.2	7.59
20	175	Racémico		-4-PhCOOCH ₃	687.1	7.53

5						
10						
15						
20						

Ejemplo	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
176	Racémico		-4-PhCOOH	699.5	8.26
177	enantiómero S ^b		-4-PhCOOEt	727.5	9.14
178	enantiómero S ^b		-4-PhCOOH	699.5	6.81
179	enantiómero R ^b		-4-PhCOOH	699.5	6.84
180	Racémico		-4-PhCOOH	649.5	7.86
181	Racémico		-4-PhCOOH	597.5	6.08
182	Racémico		-4-PhCOOH	633.5	6.87

50/50 CO₂/EtOH-IPA-0.1% de DEA a 60 mL/min, 125 bar BP, 40°C.

b: Chiralpak AD-H, 250 X 21 cm ID, 5 µm, usando
60/40 CO₂/EtOH-IPA-0.1% de DEA a 45 mL/min, 150 bar BP, 50°C.

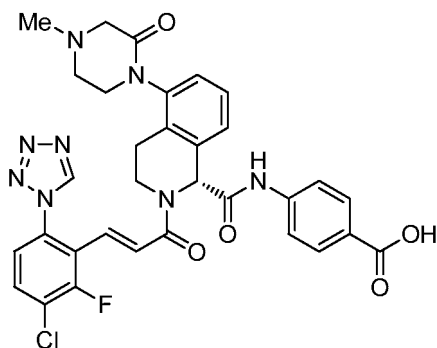
c: Chiralcel OD-H, 250 X 30 mm ID, 5 µm, usando
5 55/45 CO₂/EtOH-IPA-0.1% de DEA a 85 mL/min, 100 bar BP, 40°C.

- *Método B

Ejemplo 183:

Ácido (R,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-
tetrazol-1-il)fenil)acrilóil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-
10 il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal
de TFA

15



20

25

Ejemplo 57 (Tabla 7): 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-
(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilóil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-
1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoato de
(E)-ter-butilo: el Intermediario 3A (0.320 g, 1.192 mmol) y
el Intermediario 22 (0.29 g, 1.192 mmol) se combinaron en un
vial en EtOH (5 mL) y después de 10 min., el Intermediario 6
(0.315 g, 1.550 mmol) en EtOH (3 mL) se añadió y la reacción
se calentó a 55°C durante 24 h. La reacción se concentró y

el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice seguido de HPLC en fase inversa y se liofilizó para obtener 0.339 g (32.6%) del Ejemplo 57 (Tabla 7) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ : 9.44 (1 H, s),
 5 7.74 - 7.84 (2 H, m), 7.62 - 7.73 (1 H, m), 7.43 - 7.58 (3 H, m), 7.37 (1 H, dd, J = 8.72, 1.64 Hz), 7.31 (1 H, td, J = 7.83, 2.78 Hz), 7.19 (1 H, t, J = 6.82 Hz), 6.98 - 7.11 (1 H, m), 6.79 - 6.94 (1 H, m), 5.80 (1 H, s), 3.94 - 4.20 (3 H, m), 3.84 - 3.95 (1 H, m), 3.62 - 3.80 (3 H, m), 3.53 - 3.64
 10 (1 H, m), 2.99 (3 H, s), 2.92 - 2.96 (1 H, m), 2.61 - 2.77 (1 H, m), 1.47 (9 H, d, J = 2.02 Hz) ppm. MS (ESI) m/z : 715.3. HPLC analítico: RT = 6.82 min.

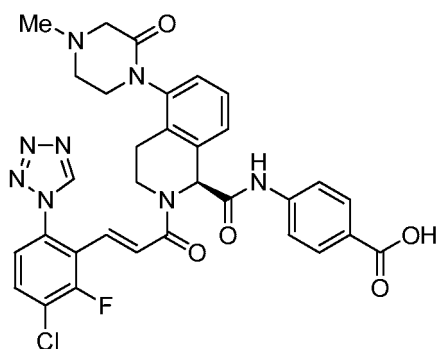
El Ejemplo 183 se preparó a partir del Ejemplo 57 (Tabla 7) y se aisló como el primer pico de elución después
 15 de separación por HPLC quiral usando Chiralpak AD-H, 250 X 30 mm, 5 μm , usando 60/40 CO_2 /1:1 EtOH-IPA-0.1% de DEA a 90 mL/min, 150 bar BP, 35°C seguido de desprotección con TFA/DCM y purificación por HPLC para obtener 96.8 mgs (25.8%) de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ : 9.44 (1 H, s), 7.78
 20 - 7.95 (2 H, m), 7.69 (1 H, td, J = 8.08, 2.53 Hz), 7.44 - 7.60 (3 H, m), 7.27 - 7.41 (2 H, m), 7.15 - 7.25 (1 H, m), 6.98 - 7.11 (1 H, m), 6.77 - 6.98 (1 H, m), 5.78 - 5.88 (1 H, m), 3.83 - 4.19 (4 H, m), 3.64 - 3.80 (3 H, m), 3.54 - 3.64 (1 H, m), 3.03 (3 H, s), 2.93 - 3.00 (1 H, m), 2.63 - 2.78 (1
 25 H, m) ppm MS (ESI) m/z : 659.3 (M+H) $^+$. HPLC analítico: RT =

4.90 min.

Ejemplo 184:

Ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilóil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA

10



El Ejemplo 184 se aisló como el segundo enantiómero de elución del Ejemplo 57 (Tabla 7) y se desprotegió y se purificó tal como se describió en el Ejemplo 183 para obtener 104 mgs (27.7%) de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ: 9.45 (1 H, s), 7.79 - 7.92 (2 H, m), 7.64 - 7.74 (1 H, m), 7.44 - 7.62 (3 H, m), 7.27 - 7.43 (2 H, m), 7.15 - 7.24 (1 H, m), 6.97 - 7.12 (1 H, m), 6.72 - 6.90 (1 H, m), 5.77 - 5.88 (1 H, m), 3.82 - 4.17 (4 H, m), 3.53 - 3.82 (4 H, m), 2.99 - 3.03 (1 H, m), 2.98 (3 H, s), 2.60 - 2.77 (1 H, m) ppm. MS (ESI) m/z: 659.3 (M+H)⁺. HPLC analítico: RT = 4.94 min.

Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 11 se aislaron según separación por HPLC quiral del ejemplo

25

racémico apropiado enumerado.

5

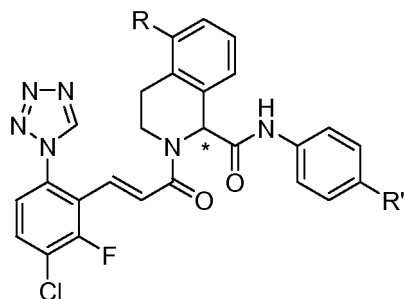


Tabla 11

10

15

20

Ejemplo N.º	Ejemplo racémico N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
185	63	enantiómero S ^a		-COOEt	660.4	10.13
186	63	enantiómero R ^a		-COOEt	660.4	10.14
187	54	enantiómero R ^b		-COOH	645.3	4.85
188	54	enantiómero S ^b		-COOH	645.3	4.87
189	56	enantiómero R ^c		-COOEt	672.3	5.80
190	56	enantiómero S ^c		-COOEt	672.3	5.77

25

a: Chiralpak IA, 250 X 30 mm, 5 µm, usando 60/40

CO₂/1:1EtOH-IPA-0.1% de DEA a 90 mL/min, 150 bar BP, 35°C.

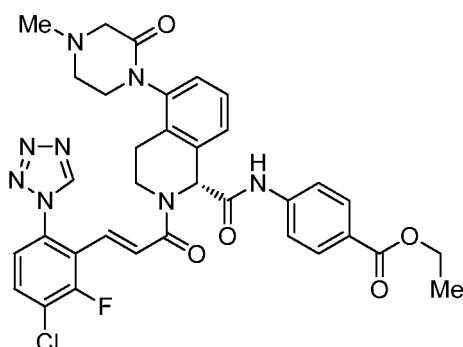
b: Chiralpak IA, 250 X 21 mm, 5 µm, usando 55/45 a 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN a 40 mL/min, 150 bar BP, 35°C.

c: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm, 5 µm, usando 55/45 a 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN a 40 mL/min, 150 bar BP, 35°C

Ejemplo 191:

4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoato de (R,E)-etilo, sal de TFA

15



20

25

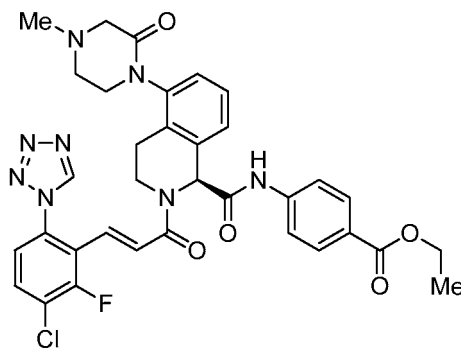
El Ejemplo 191 se preparó como en el Ejemplo 189 (Tabla 11) usando el Intermediario 22, el Intermediario 9 y el Intermediario 3A para obtener 84.4 mg (43%) como el primer pico después de separación por HPLC quiral usando Chiralpak IA, 250 X 30 mm, 5 µm, usando 60 / 40 CO₂/1:1 EtOH-IPA-0.1% de DEA a 100 mL/min, 150 bar BP, 40°C. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.50 (1 H, s), 7.85 - 7.96 (2 H, m), 7.72 - 7.77 (1 H, m), 7.61 (2 H, dd, J = 8.79, 6.05 Hz), 7.48 - 7.56 (1 H, m), 7.44 (1 H, d, J = 8.79 Hz), 7.35 (1 H, td, J = 7.83, 3.02

Hz), 7.16 - 7.27 (1 H, m), 7.05 - 7.14 (1 H, m), 6.94 - 7.05 (1 H, m), 5.84 (1 H, d, $J = 7.70$ Hz), 4.22 - 4.33 (2 H, m), 4.09 (1 H, s), 3.51 - 3.82 (2 H, m), 3.43 (2 H, br. s.), 2.94 - 3.07 (4 H, m), 2.70 - 2.81 (1 H, m), 2.55 (3 H, br. s.), 1.25 (3 H, t, $J = 7.42$ Hz) ppm. MS (ESI) m/z : 687.3 (M+H)⁺. HPLC analítico: RT = 5.91 min.

Ejemplo 192:

4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilóil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoato de (S,E)-etilo, sal de TFA

15



El Ejemplo 192 se preparó como en el Ejemplo 190 (Tabla 11) usando el Intermediario 22, el Intermediario 9 y el Intermediario 3A para obtener 84.4 mg (43%) como el segundo pico después de separación por HPLC quiral usando Chiralpak IA, 250 X 30 mm, 5 μ m, usando 60/40 CO₂/1:1 EtOH-IPA-0.1% de DEA a 100 mL/min, 150 bar BP, 40°C. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ : 9.54 (1 H, s), 7.90 - 7.99 (2 H, m), 7.74 - 7.82 (1 H, m), 7.61 - 7.70 (2 H, m), 7.56 (1 H, dd, $J =$

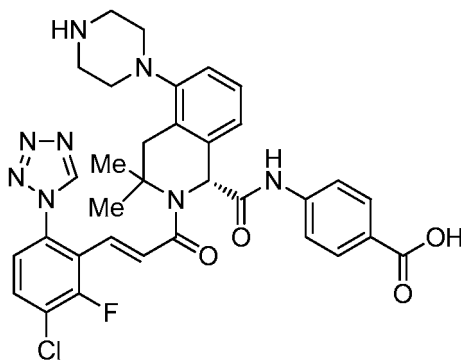
25

19.24, 7.70 Hz), 7.47 (1 H, d, J = 8.79 Hz), 7.38 (1 H, td, J = 7.70, 3.85 Hz), 7.24 (1 H, t, J = 6.87 Hz), 6.98 - 7.16 (2 H, m), 5.88 (1 H, d, J = 8.24 Hz), 4.26 - 4.38 (2 H, m), 4.06 - 4.16 (1 H, m), 3.60 - 3.81 (3 H, m), 3.47 - 3.58 (1 H, m),
 5 3.02 - 3.16 (2 H, m), 2.83 - 2.95 (2 H, m), 2.75 - 2.85 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 1.36 (3 H, t, J = 7.15 Hz) ppm. MS (ESI) m/z : 687.3 (M+H)⁺. HPLC analítico: RT = 5.90 min.

Ejemplo 193:

Ácido (R,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-
 10 1-il)fenil)acrilóil)-3,3-dimetil-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido) benzoico, sal de bis-TFA.

15



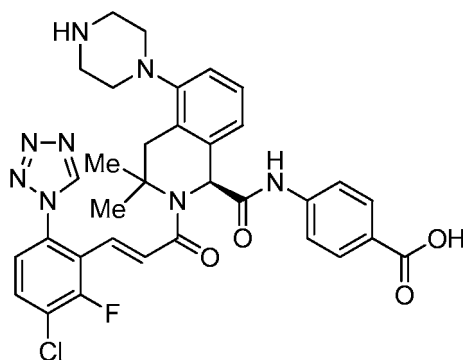
El Ejemplo 193 se preparó a partir del Ejemplo 78 del intermediario de éster ter-butílico por separación por
 20 HPLC quiral usando Chiralpak IA (250 x 4.6) mm eluyendo con hexano:EtOH (50:50) y 0.2% de DEA a 1 mL/min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (1 H, s), 10.48 (1 H, s), 9.86 (1 H, s), 8.67 (2 H, q), 7.95 (2 H, t, J = 8.4 Hz), 7.88 (1 H, bs), 7.64 (3 H, d, J = 9.2 Hz), 7.53 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.29 (1
 25 H, t, J = 8.0 Hz), 7.07-7.11 (3.0 H, m), 5.74 (1 H, bs), 3.23

(2 H, q), 3.08 (2 H, t, $J = 12.4$ Hz), 2.91-2.95 (3 H, m), 1.81 (3 H, s), 1.11 (3 H, s) ppm. MS (ESI) m/z : 659.2 (M+H)⁺. HPLC analítico: RT = 11.26 min.

Ejemplo 194:

5 Ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilóil)-3,3-dimetil-5-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido) benzoico, sal de bis-TFA

10



El Ejemplo 194 se preparó a partir del Ejemplo 78
 15 del intermediario de éster *ter*-butílico por separación por HPLC quiral usando Chiralpak IA (250 x 4.6) mm eluyendo con hexano:EtOH (50:50) y 0.2% de DEA a 1 mL/min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (1 H, s), 10.51 (1 H, s), 9.86 (1 H, s), 8.68 (2 H, bs), 7.95 (2 H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.88 (1 H, bs), 7.65 (3 H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.52 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz),
 20 7.29 (1 H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (3 H, t, $J = 9.2$ Hz), 6.82 (1 H, bs), 5.79 (1 H, bs), 3.15-3.35 (2 H, m), 3.10-2.80 (5 H, m), 1.80 (3 H, s), 1.10 (3 H, s). MS (ESI) m/z : 659.2 (M+H)⁺. HPLC analítico: RT = 11.28 min.

25 Los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 12

se aislaron según separación por HPLC quiral del ejemplo racémico apropiado enumerado.

5

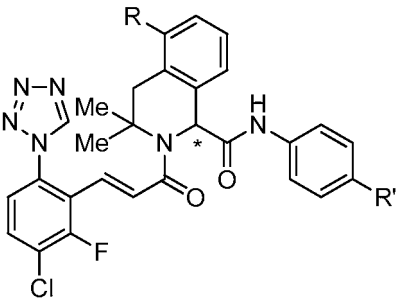


Tabla 12

10

15

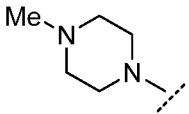
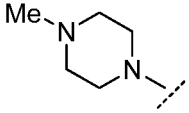
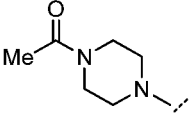
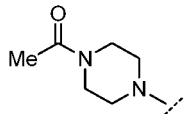
20

25

Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
195	enantiómero S ^a		-COOH	658.2	2.093
196	enantiómero R ^a		-COOH	658.2	2.094
197	enantiómero S ^b		-COOEt	688.2	2.141
198	enantiómero R ^b		-COOEt	688.2	2.142
199	enantiómero S ^c		-COOH	660.2	1.974
200	enantiómero R ^c		-COOH	660.2	1.973
201	enantiómero S ^d		-COOH	673.2	1.515

5

10

202	enantiómero R ^d		-COOH	673.2	1.509
203	enantiómero S ^d		-COOEt	701.2	1.746
204	enantiómero S ^d		-COOH	701.2	1.859
205	enantiómero R ^d		-COOH	701.2	1.858

1. a: Chiralpak AD-H, 250 X 30 mm, 5 µm, usando 40/60 CO₂/1:1EtOH-IPA-0.1% de DEA a 90.0 mL/min, 150 bar BP, 35°C.

15 2. b: Chiralpak IA, 250 X 30 mm, 5 µm, usando 60/40 CO₂/1:1EtOH-IPA-0.1% de DEA a 90.0 mL/min, 150 bar BP, 35°C.

3. c: Chiralpak IA, 250 X 21 mm, 5 µm, usando 55/45 a 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN a 40.0 mL/min, 150 bar BP, 35°C.

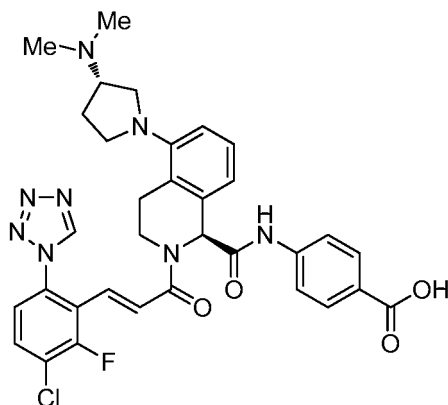
20 4. d: Chiralpak AD-H, 250 X 21 mm, 5 µm, usando 55/45 a 60/40 CO₂/1:1EtOH-ACN a 40.0 mL/min, 150 bar BP, 35°C

Ejemplo 206:

25 Ácido 4-((S)-2-((E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-

1-carboxamido)benzoico, sal de bis-TFA

5



206A: (S)-1-(3,4-Dihidroisoquinolin-5-il)-N,N-

10 dimetilpirrolidin-3-amina: a 5-bromoisoquinolina (0.60 g, 2.88 mmol), (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (0.428 g, 3.75 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.053 g, 0.058 mmol), BINAP (0.072 g, 0.115 mmol) y ter-butóxido de sodio (0.39 g, 4.04 mmol) se le añadió tolueno desgasificado (10 mL) y la mezcla se calentó

15 hasta 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Este intermediario se redujo y luego se oxidó tal como se describió en el Ejemplo 1 para obtener 206A (577 mg, 82%).

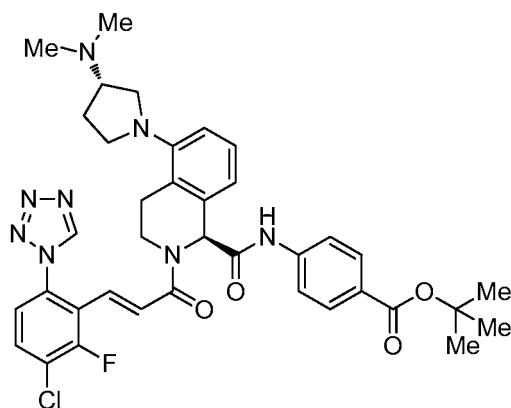
20 Ejemplo 206: 206A (0.25 g, 1.03 mmol), Intermediario 3A (0.28 g, 1.03 mmol) y el Intermediario 6 (0.23 g, 1.13 mmol) se combinaron en una reacción de Ugi tal como se describió en el Ejemplo 1 y luego se desprotegió por TFA. La purificación por HPLC en fase inversa dio como

25 resultado Ejemplo 206 como el primero de los dos

diastereómeros. El compuesto se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro después de liofilizar. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (1 H, s), 9.88 (1 H, s), 7.97 (1 H, t, J = 8.12 Hz), 7.87 (2 H, d, J = 8.80 Hz), 7.68 (3 H, d, J = 8.80 Hz), 7.30 (1 H, d, J = 7.70 Hz), 7.22 (1 H, t, J = 7.84 Hz), 7.03 - 7.09 (1 H, m), 6.93 - 7.02 (2 H, m), 5.75 (1 H, s), 3.94 - 4.10 (1 H, m), 3.20 - 3.55 (9 H, m), 2.79 - 3.06 (5 H, m), 2.27 - 2.40 (1 H, m), 2.06 - 2.21 (1 H, m) ppm. MS (ESI) m/z : 659.3 (M+H) $^+$. HPLC analítico: RT = 4.53 min.

Ejemplo 207:

4-((S)-2-((E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoato de terbutilo, sal de bis TFA:



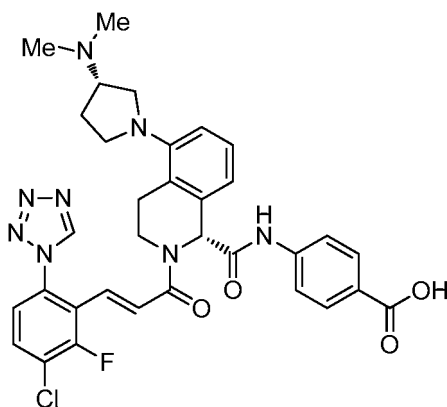
Ejemplo 207: 206A (0.25 g, 1.03 mmol), Intermediario 3A (0.28 g, 1.03 mmol) y el Intermediario 6 (0.23 g, 1.13 mmol) se combinaron en una reacción de Ugi tal como se describió en el Ejemplo 1. La purificación por HPLC

en fase inversa dio como resultado Ejemplo 207. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (1 H, s), 9.86 (1 H, s), 7.96 (1 H, t, $J = 8.25$ Hz), 7.82 (2 H, d, $J = 8.80$ Hz), 7.67 (3 H, d, $J = 9.08$ Hz), 7.29 (1 H, d, $J = 7.43$ Hz), 7.17 - 7.25 (1 H, m),
 5 6.87 - 7.08 (3 H, m), 5.75 (1 H, s), 3.92 - 4.07 (2 H, m), 3.23 - 3.54 (4 H, m), 2.80 - 3.05 (9 H, m), 2.26 - 2.37 (1 H, m), 2.09 - 2.19 (1 H, m), 1.50 - 1.55 (9 H, m) ppm. MS (ESI) m/z : 715.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC analítico: RT = 8.68 min

Ejemplo 208:

10 Ácido 4-((R)-2-((E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilóil)-5-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de bis-TFA

15

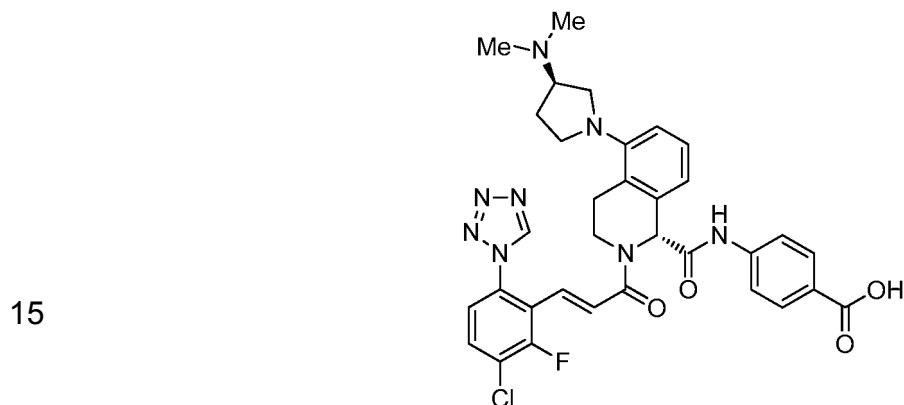


20 El Ejemplo 208 se obtuvo como el segundo diastereómero eluido durante la síntesis y purificación de Ejemplo 206. El compuesto se obtuvo en forma de un sólido amarillo claro después de liofilizar. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.73 (1 H, br. s.), 10.75 (1 H, s), 9.88 (1 H, s),
 25 7.97 (1 H, t, $J = 8.12$ Hz), 7.81 - 7.93 (2 H, m), 7.63 - 7.72

(2 H, m), 7.31 (1 H, d, $J = 7.70$ Hz), 7.21 (1 H, t, $J = 7.84$ Hz), 7.03 - 7.12 (1 H, m), 6.91 - 7.00 (2 H, m), 5.72 (1 H, s), 4.03 - 4.19 (1 H, m), 3.86 - 3.98 (1 H, m), 3.37 - 3.49 (3 H, m), 3.07 - 3.30 (5 H, m), 2.81 - 2.92 (7 H, m) ppm. MS
 5 (ESI) m/z : 659.3 (M+H)⁺. HPLC analítico: RT = 4.64 min.

Ejemplo 209:

Ácido 4-((R)-2-((E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilóil)-5-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de bis TFA
 10



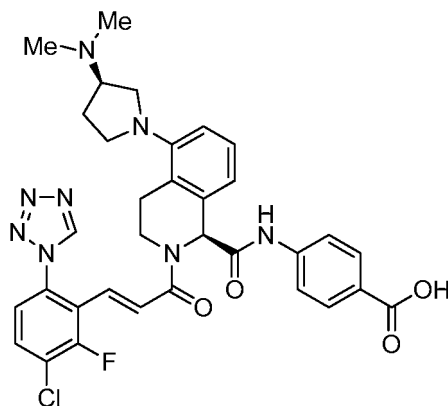
El Ejemplo 209 se preparó de modo similar al Ejemplo 206 sustituyendo (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina en lugar de (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina en la reacción de
 20 Buchwald. El compuesto era el primer diastereómero eluido durante la purificación por HPLC preparativa en fase inversa.
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (1 H, br. s.), 10.78 (1 H, s), 9.88 (1 H, s), 7.97 (1 H, t, $J = 8.12$ Hz), 7.87 (1 H, d, $J = 8.80$ Hz), 7.67 (1 H, d, $J = 8.80$ Hz), 7.30 (1 H, d, $J = 7.43$ Hz), 7.21 (1 H, t, $J = 7.84$ Hz), 7.03 - 7.09 (1 H, m),
 25

6.94 - 7.01 (2 H, m), 5.75 (1 H, s), 3.90 - 4.18 (2 H, m), 3.40 - 3.56 (3 H, m), 3.19 - 3.33 (5 H, m), 2.80 - 2.98 (7 H, m) ppm. MS (ESI) m/z: 659.3 (M+H)⁺. HPLC analítico: RT = 4.57 min.

5 Ejemplo 210:

Ácido 4-((S)-2-((E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilóil)-5-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico, sal de bis-TFA

10



15

El Ejemplo 210 se preparó de modo similar al Ejemplo 206 sustituyendo la (R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina en lugar de (S)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina en la reacción de Buchwald. El compuesto era el segundo diastereómero eluido durante la purificación por HPLC preparativa en fase inversa. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (1 H, s), 9.87 (1 H, s), 7.96 (1 H, t, J = 8.12 Hz), 7.83 - 7.88 (2 H, m), 7.63 - 7.70 (3 H, m), 7.27 - 7.34 (1 H, m), 7.17 - 7.23 (1 H, m), 7.02 - 7.10 (1 H, m), 6.90 - 7.01 (2 H, m), 5.71 (1 H, s), 4.07 - 4.20 (1 H, m), 3.84 - 3.98 (1 H, m), 3.35 - 3.44 (3 H,

20

25

m), 3.09 – 3.29 (5 H, m), 2.79 – 2.92 (7 H, m) ppm. MS (ESI) m/z: 659.3 (M+H)⁺. HPLC analítico: RT = 4.64 min.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 13 se prepararon por reacción de Ugi tal como se describió en el Ejemplo 1 usando intermediarios de imina apropiados y ácidos carboxílicos (Intermediarios 3A, 12 o 16). La desprotección con TFA/DCM se llevó a cabo de ser necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermediario protegido de último estadio y luego se desprotegió como se indicara.

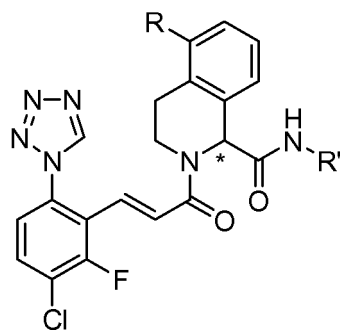
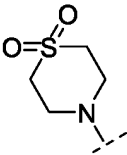


Tabla 13

Ejemplo #	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
211	Racémico		-4-PhCOOH	648.3	9.53
212	enantiómero S ^a		-4-PhCOOH	648.2	10.61
213	Racémico		-4-PhCOOH	680.4	11.28

Ejemplo #	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
214	enantiómero S ^b		-4-PhCOOH	680.4	7.80

5

a: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm ID, 45% (1:1EtOH-IPA-0.1%DEA)/55% de CO₂ a 45 mL/min, 120 bar, 45°C.

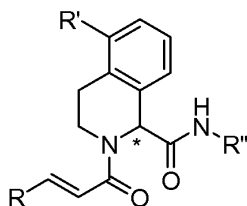
b: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm ID, 45% (1:1EtOH-IPA-0.1%DEA)/55% de CO₂ a 60 mL/min, 100 bar, 35°C.

10

Los siguientes ejemplos en la Tabla 14 se prepararon por reacción de Ugi tal como se describió en el Ejemplo 18 usando intermediarios de imina apropiados. La desprotección con TFA/DCM se llevó a cabo de ser necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermediario protegido de último

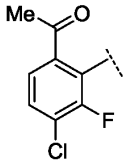
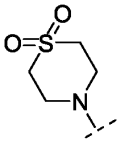
15

estadio y luego se desprotegió como se indicara.



20

Tabla 14

Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	R''	M+H	RT
215	Racémico			-4-PhCOOH	655.4	8.19

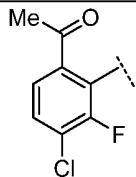
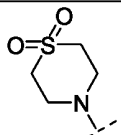
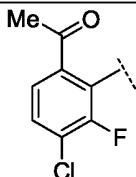
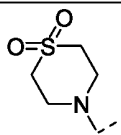
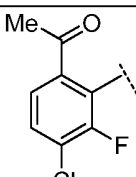
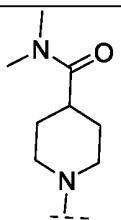
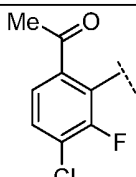
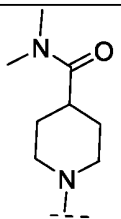
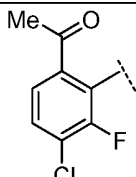
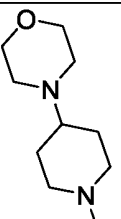
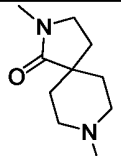
25

5

10

15

20

Ejemplo N.º	Estereoquí- mica	R	R'	R''	M+H	RT
216	enantiómero R ^a			-4-PhCOOH	654.3	9.43
217	enantiómero S ^a			-4-PhCOOH	654.3	8.19
218	Racémico			-4-PhCOOH	675.3	7.97
219	enantiómero S ^b			-4-PhCOOH	675.3	8.31
220	Racémico			-4-PhCOOH	689.3	7.15
221	enantiómero R ^c			-4-PhCOOH	687.5	8.50

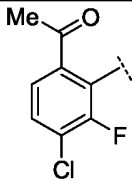
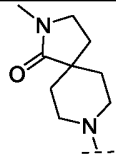
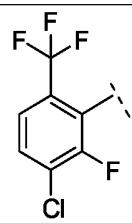
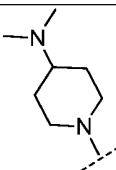
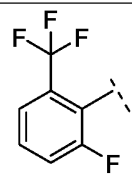
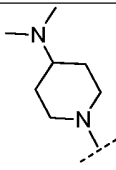
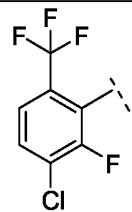
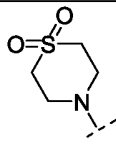
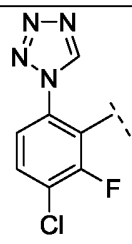
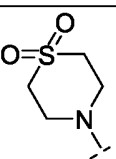
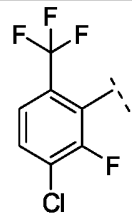
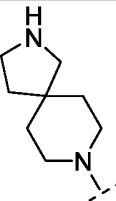
25

5

10

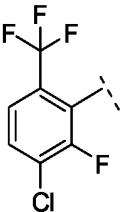
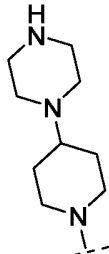
15

20

Ejemplo N.º	Estereoquí- mica	R	R'	R''	M+H	RT
222	enantiómero S ^c			-4-PhCOOH	687.3	10.8 8
223	Racémico			-4-PhCOOH	673.5	6.67
224	Racémico			-4-PhCOOH	639.5	6.33
225	Racémico			-4-PhCOOH	680.4	10.5 5
226	Racémico			-4- PhCOOEt	708.4	10.5 1
227	Racémico			-4-PhCOOH	685.4	6.92

25

5

Ejemplo N.º	Estereoquí- mica	R	R'	R''	M+H	RT
228	Racémico			-4-PhCOOH	714.3	9.77

10

a: Chiralpak IA-H, 150 x 21 cm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% de DEA)/55% de CO₂ a 70 mL/min, 100 bar, 35°C.

b: Chiralcel OD-H, 2 x 20 cm ID, 30% MeOH-0.1% de DEA)/70% de CO₂ a 70 mL/min, 100 bar, 35°C.

15

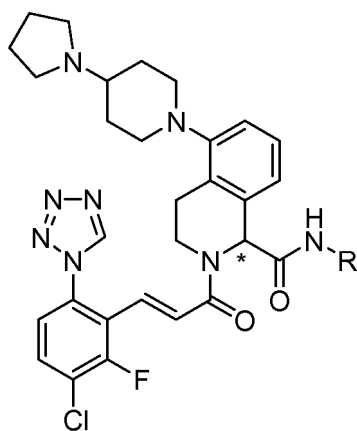
c: Chiralpak AD-H, 250 x 21 cm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% de DEA)/55% de CO₂ a 60 mL/min, 150 bar, 35°C.

20

Los siguientes ejemplos en la Tabla 15 se prepararon por reacción de Ugi tal como se describió en el Ejemplo 1 usando intermediarios de nitrilo apropiados. La desprotección con TFA/DCM se llevó a cabo de ser necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermediario protegido de último estadio y luego se desprotegieron como se indicara.

25

5

**Tabla 15**

10

15

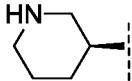
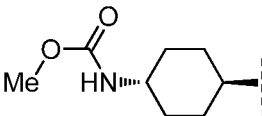
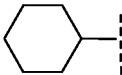
20

25

Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	M+H	RT
229	Racémico		651.5	5.71
230	Racémico		707.6	6.69
231	Racémico		651.5	5.54
232	Racémico		719.6	6.38
233	Racémico		719.4	6.13
234	Racémico		705.4	5.34
235	Racémico		676.4	4.41
236	Racémico		677.6	5.32

5

10

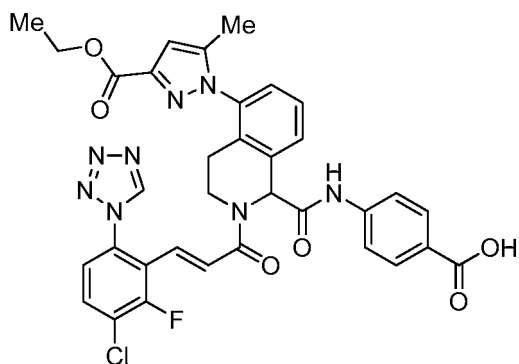
Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	M+H	RT
237	Racémico		662.5	4.27
238	Racémico		734.6	6.70
239	Racémico		661.5	6.45
240	Racémico		621.4	4.64

Ejemplo 241:

Ácido (E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-5-(3-(etoxycarbonil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico:

15

20



25

241A: Una solución de isoquinolin-5-amina (1.442 g, 10 mmol) en H₂O (10 mL) con HCl concentrado (3.0 mL, 36.5 mmol) a 0°C se trató gota a gota con una solución de nitrito de sodio (0.759 g, 11.00 mmol) en H₂O (3 mL). Después de agitar durante una hora más a 0°C, los contenidos se

transfirieron a un embudo de adición y se añadieron gota a gota a una solución agitada vigorosamente de cloruro de estaño (II) dihidratado (5.64 g, 25.00 mmol) en HCl concentrado (25 mL) a 0°C. Después de agitar durante 1 h, el

5 pH se ajustó a 7-8 añadiendo NaOH 10 N con enfriamiento en baño de hielo. La mezcla se extrajo con CHCl₃/MeOH (9:1). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un sólido marrón claro. 2,4-Dioxovalerato de etilo (1.582 g, 10.00 mmol) se añadió a

10 una solución de hidrazina en EtOH y se calentó a 80°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (75 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material

15 crudo se purificó por cromatografía en columna. El producto deseado se aisló como a sólido marrón. MS(ESI) m/z: 282.0 (M+H)⁺.

241B: Catalizador de Adam (0.061 g, 0.267 mmol) se añadió a una solución de 241A (1.5 g, 5.33 mmol) en EtOH (50

20 mL) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (55 psi, 3.8 kg/cm²) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite®, la torta filtrada se enjuagó con EtOH y el filtrado combinado se concentró. El residuo se disolvió en DCM (50 mL), se trató con MnO₂ (8.34 g, 96 mmol)

25 y se dejó bajo agitación durante la noche. La mezcla de

reacción se filtró a través de un tapón de Celite® y la torta filtrante se enjuagó con DCM/MeOH (9:1). El filtrado combinado se concentró para obtener el producto deseado. MS(ESI) m/z: 284.1 (M+H)⁺

5 241C: 241B (0.150 g, 0.529 mmol) se disolvió en EtOH (10 mL), se trató con el intermediario 3A (0.142 g, 0.529 mmol) y el intermediario 6 (0.108 g, 0.529 mmol) y se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con solución 1.5 M
10 de K₃PO₄, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El éster *t*-butílico se convirtió en el correspondiente ácido carboxílico por tratamiento con 50% de TFA/DCM durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por reverse fase HPLC. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ
15 10.89 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.00 - 7.80 (m, 4H), 7.75 - 7.62 (m, 3H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.11 (s, 3H),
20 1.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. MS(ESI) m/z: 699.1 (M+H)⁺ HPLC analítico: RT = 9.10 min

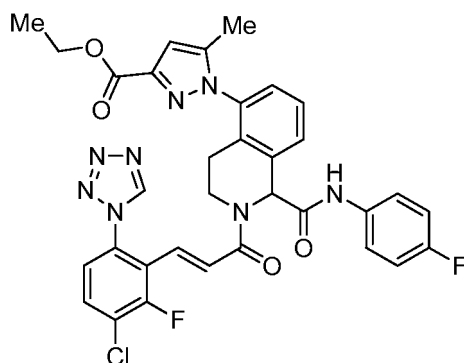
Ejemplo 242:

1-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acriloil)-1-(4-fluorofenilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato

25

de (E)-etilo:

5



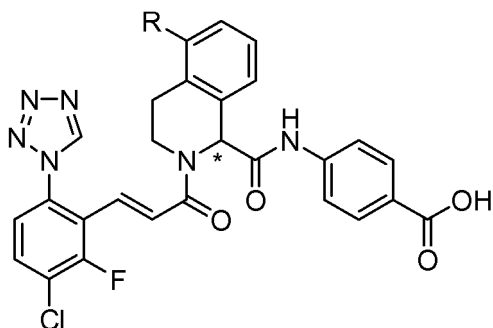
241B (0.150 g, 0.529 mmol) se disolvió en EtOH (10 mL), se trató con el intermediario 3A (0.142 g, 0.529 mmol) y 1-fluoro-4-isocianobenceno (0.064 g, 0.529 mmol) y se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con solución 1.5 M de K₃PO₄, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por reverse fase HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (1 H, s), 9.85 (1 H, s), 7.94 (1 H, t, *J* = 8.08 Hz), 7.81 (1 H, d, *J* = 7.83 Hz), 7.56 – 7.70 (3 H, m), 7.49 (1 H, t, *J* = 7.83 Hz), 7.35 – 7.42 (1 H, m), 7.04 – 7.22 (3 H, m), 6.91 – 7.02 (1 H, m), 6.78 (1 H, s), 5.93 (1 H, s), 4.28 (2 H, q, *J* = 7.07 Hz), 4.00 – 4.11 (1 H, m), 3.62 – 3.75 (1 H, m), 2.64 – 2.78 (1 H, m), 2.29 – 2.41 (1 H, m), 2.11 (2 H, s), 1.29 (3 H, t, *J* = 7.07 Hz) ppm. MS (ESI) *m/z*: 673.1 (M+H)⁺ HPLC analítico: RT = 10.54 min.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 16 se prepararon por reacción de Ugi tal como se describió en el

25

Ejemplo 1 usando intermediarios apropiados. La desprotección con TFA/DCM se llevó a cabo de ser necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermediario de último estadio apropiado y luego se desprotegieron como se indicara.

5

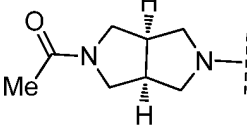
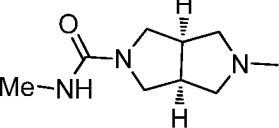
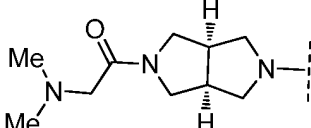
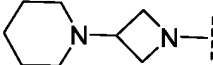


10

Tabla 16

Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	M+H	RT
243	Diastereómero		671.5	9.04
244	Diastereómero		671.5	9.12
245	Diastereómero		671.2	5.3*
246	Diastereómero		671.5	5.97
247	Diastereómero		657.1	6.62
248	Diastereómero		715.4	9.72

25

Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	M+H	RT
249	Diastereómero		699.4	8.25
250	Diastereómero		714.4	7.90
251	Diastereómero		742.4	5.87
252	Racemato		685.2	4.98*

*Método B

Los siguientes ejemplos en la Tabla 17 se prepararon por reacción de Ugi tal como se describió en el Ejemplo 1 usando intermediarios apropiados. La desprotección con TFA/DCM se llevó a cabo de ser necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermediario protegido de último estadio y luego se desprotegieron como se indicara.

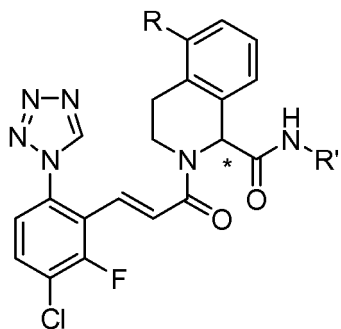
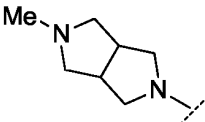
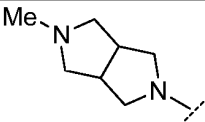
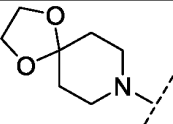
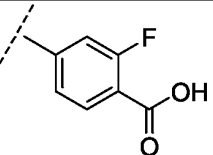


Tabla 17

Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
253	enantiómero S ^a		4-PhCOOEt	699.3	7.79
254	enantiómero S ^a		4-PhCOOH	671.3	6.64
255	Racémico			706.3	9.37

a: Kromasil cellulocoat, 250 x 4,6 mm ID, 40% (MeOH-0.1% de DEA)/60% de CO₂ a 45 mL/min, 100 bar, 40°C.

Los siguientes ejemplos en la Tabla 18 se prepararon por reacción de Ugi tal como se describió en el Ejemplo 1 usando intermediarios apropiados. La desprotección con TFA/DCM se llevó a cabo de ser necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermediario protegido de último estadio y luego se desprotegieron como se indicara.

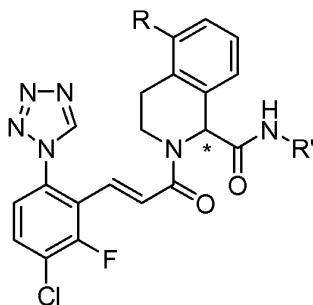
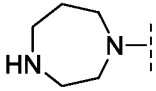
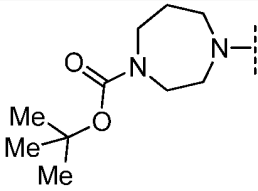
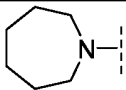
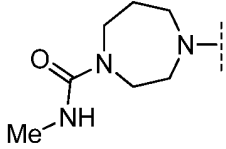
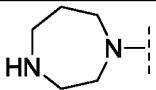
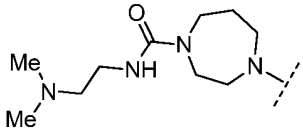
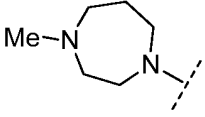
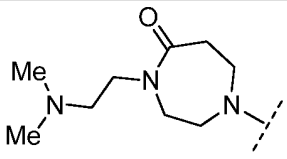
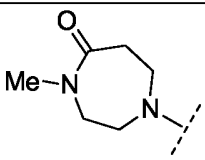
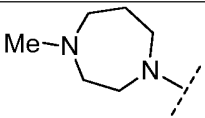
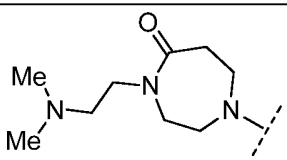


Tabla 18

Ejemplo N.º	Estereoquí- mica	R	R'	M+H	RT
5	Racémico		4-PhCOOH	645.2	5.42
	Racémico		4-PhCOOtBu	801.4	13.15
	Racémico		4-PhCOOH	644.3	7.82
10	Racémico		4-PhCOOH	702.3	8.14
	enantió- mero S ^a		4-PhCOOH	645.2	5.02*
	Racémico		4-PhCOOH	759.3	5.46*
15	Racémico		4-PhCOOH	659.2	4.90*
	Racémico		4-PhCOOH	730.3	5.06*
20					

Ejemplo N.º	Estereoquí- mica	R	R'	M+H	RT
264	Racémico		4-PhCOOH	673.3	8.36
265	enantió- mero S		4-PhCOOH	659.2	6.75
266	enantió- mero S		4-PhCOOH	730.4	6.33

a: Chiralpak AD-H, 150 x 21 mm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% de DEA)/55% de CO₂ a 45 mL/min, 150 bar, 40°C.

• *Método B

Los siguientes ejemplos en la Tabla 19 se prepararon por reacción de Ugi tal como se describió en el Ejemplo 206 usando intermediarios apropiados. La desprotección con TFA/DCM se llevó a cabo de ser necesario. Los enantiómeros individuales se aislaron por HPLC quiral en un intermediario protegido de último estadio y luego se desprotegieron como se indicara.

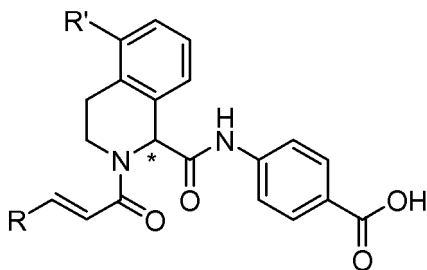


Tabla 19

Ejemplo N.º	Estereoquímica	R	R'	M+H	RT
5 267	enantiómero S ^a			691.3	5.86
10 268	enantiómero S ^b			660.2	6.68
269	Racémico			678.2	8.44
15 270	enantiómero S ^a			648.2	9.91

20 a: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm ID, 45% (1:1 EtOH-IPA-0.1% de DEA)/55% de CO₂ a 65 mL/min, 150 bar, 45°C.

b: Chiralpak AD-H, 250 x 21 mm ID, 40% (1:1 EtOH-IPA-0.1% de DEA)/60% de CO₂ a 65 mL/min, 150 bar, 45°C.

VII. POLIMORFOS

25 Los compuestos de la presente invención se pueden cristalizar como polimorfos. Tal como se usa en la presente,

"polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas y/o iones que forman el cristal. La presente invención proporciona formas cristalinas como una
5 forma farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son apropiados, dentro del alcance del juicio médico, para poner en contacto
10 con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación que se correlacionan con una relación razonable de riesgo/beneficio.

En una modalidad, un compuesto de la presente
15 invención está en una forma sustancialmente pura. La expresión "sustancialmente puro", tal como se usa en la presente, implica un compuesto que tiene una pureza mayor a aproximadamente el 90% incluyendo más del 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 y 99% en peso y que también incluye igual a
20 aproximadamente el 100% en peso del compuesto, en base al peso del compuesto. El material restante comprende otras formas del compuesto, y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento que surgen de su preparación. Por ejemplo, una forma cristalina de un compuesto puede ser considerada
25 sustancialmente pura cuando tiene una pureza mayor al 90% en

peso, cuando se mide por medios que son conocidos en este momento y son generalmente aceptados en el arte, cuando el resto inferior al 10% en peso del material comprende otras formas del compuesto y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento.

Las muestras de las formas cristalinas se pueden proporcionar con una homogeneidad de fase sustancialmente pura, lo que indica la presencia de una cantidad dominante de una forma cristalina individual y opcionalmente cantidades menores de una o varias otras formas cristalinas. La presencia de más de una forma cristalina en una muestra se puede determinar por medio de técnicas tales como difracción de polvos por rayos X (PXRD, por sus siglas en inglés) o espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, la presencia de picos extra en comparación con un patrón de PXRD medido experimentalmente con un patrón de PXRD simulado puede indicar más de una forma cristalina en la muestra. El PXRD simulado se puede calcular de datos de rayos X de cristales individuales. Ver Smith, D. K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns", Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, abril de 1963. Con preferencia, la forma cristalina tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura tal como se indica con menos del 10%, con preferencia, menos del 5% y con mayor

preferencia, menos del 2% del área pico total en el patrón de PXRD medido de forma experimental que surge de los picos extra que están ausentes del patrón de XRPD simulado. Se prefiere más una forma cristalina con homogeneidad de fase

5 sustancialmente pura con menos del 1% del área pico total en el patrón de PXRD medido de forma experimental que surge de los picos extra que están ausentes del patrón de PXRD simulado.

Las formas cristalinas se pueden preparar por medio

10 de una variedad de métodos, incluyendo, por ejemplo, cristalización o recristalización a partir de un solvente apropiado, sublimación, crecimiento desde una masa fundida, transformación del estado sólido desde otra fase, cristalización en un fluido supercrítico y pulverización a

15 chorro. Las técnicas para cristalización o recristalización de formas cristalinas a partir de una mezcla de solventes incluyen, por ejemplo, evaporación del solvente, reducción de la temperatura de la mezcla de solventes, siembra cristalina de una mezcla de solventes supersaturados de la molécula y/o

20 sal, liofilización de la mezcla de solventes y adición de antisolventes (contrasolventes) a la mezcla de solventes. Se pueden usar técnicas de cristalización de alto rendimiento para preparar formas cristalinas incluyendo polimorfos.

Los cristales de fármacos, que incluyen polimorfos,

25 métodos de preparación y caracterización de cristales de

fármacos se tratan en *Solid-State Chemistry of Drugs*, S. R. Birn, R. R. Pfeiffer y J. G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana, 1999.

Para técnicas de cristalización que emplean
5 solvente, la elección del solvente o de los solventes típicamente depende de uno o varios factores, tales como solubilidad del compuesto, técnica de cristalización y presión del vapor del solvente. Las combinaciones de los solventes se pueden emplear, por ejemplo, el compuesto se
10 puede solubilizar en un primer solvente para obtener una solución, seguido de la adición de un antisolvente para reducir la solubilidad del compuesto en la solución y para lograr la formación de cristales. Un antisolvente es un solvente en el que el compuesto tiene baja solubilidad. Los
15 solventes apropiados para preparar cristales incluyen solventes polares y no polares.

En un método para preparar cristales, el compuesto de la presente invención se suspende y/o se agita en un solvente apropiado para obtener una suspensión, que se puede
20 calentar para promover la disolución. El término "suspensión", tal como se usa en la presente, significa una solución saturada del compuesto y un solvente a una temperatura dada. Los solventes apropiados en este sentido incluyen, por ejemplo, solventes apróticos polares y
25 solventes próticos polares y solventes no polares y mezclas

de dos o más de ellos.

Los solventes apróticos polares apropiados incluyen, por ejemplo, diclometano (CH_2Cl_2 o DCM), tetrahidrofurano (THF), acetona, metiletilcetona (MEK),
 5 dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N-metilpirrolidinona (NMP), formamida, N-metilacetamida, N-metilformamida, acetonitrilo (ACN o MeCN), dimetilsulfóxido (DMSO), propionitrilo, etilformato,
 10 acetato de metilo (MeOAc), acetato de etilo (EtOAc), acetato de isopropilo (IpOAc), acetato de butilo (BuOAc), acetato de t-butilo, hexacloroacetona, dioxano, sulfolano, N,N-dimetilpropionamida, nitrometano, nitrobencono y hexametilfosforamida.

15 Los solventes próticos polares apropiados incluyen, por ejemplo, alcoholes y glicoles, tales como H_2O , metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, isopropanol (IPA), 1-butanol (1-BuOH), 2-butanol (2-BuOH), alcohol i-butílico, alcohol t-butílico, 2-nitroetanol, 2-fluoroetanol, 2,2,2-
 20 trifluoroetanol, etilenglicol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, dietilenglicol, 1-, 2- o 3-pentanol, alcohol neo-pentílico, alcohol t-pentílico, dietilenglicolmonometiléter, dietilenglicolmonoetiléter, ciclohexanol, alcohol bencílico, fenol, glicerol y éter metil-t-butílico (MTBE).

25 Los solventes preferidos incluyen, por ejemplo,

acetona, H_2O , CH_2Cl_2 , metanol, etanol, MEK, IPA y EtOAc.

Otros solventes apropiados para la preparación de suspensiones, además de los ejemplificados con anterioridad, serán obvios para los expertos en el arte, en base a la
5 presente descripción.

Los cristales de semilla se pueden añadir a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización. Como será claro para el experto en el arte, la siembra se usa como un medio de control del crecimiento de
10 una forma cristalina particular o como un medio de control de la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino. Conforme a ello, el cálculo de la cantidad de semillas necesarias depende del tamaño de la semilla disponible y el tamaño deseado de una partícula media del
15 producto tal como se describe, por ejemplo, en "Programmed cooling of batch crystallizers", J. W. Mullin y J. Nivlt, *Chemical Engineering Science*, **1971**, 26. 369-377. En general, las semillas de pequeño tamaño se necesitan para controlar efectivamente el crecimiento de los cristales en el lote.
20 Las semillas de pequeño tamaño se pueden generar por tamizado, molienda o micronizado de mayores cristales o por microcristalización de soluciones. Se deberá tener cuidado de que la molienda o la micronización de los cristales no dé como resultado ningún cambio de la cristallinidad de la forma
25 cristalina deseada o conversiones de forma (es decir, cambio

a amorfo o a otro polimorfo).

Una mezcla enfriada se puede filtrar al vacío y los sólidos aislados se pueden lavar con un solvente apropiado tal como solvente de recristalización frío y se secan bajo
5 una purga de nitrógeno para lograr la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados se pueden analizar por medio de una técnica espectroscópica o analítica apropiada tales como SSNMR, DSC, PXRD o similares, para asegurar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma
10 cristalina resultante se produce típicamente en una cantidad de más de aproximadamente el 70% en peso de rendimiento aislado, pero con preferencia mayor al 90% en peso en base al peso del compuesto originalmente empleado en el procedimiento de cristalización. El producto se puede cotriturar o pasar a
15 través de un tamiz de malla para separar el producto, de ser necesario.

Las formas cristalinas se pueden preparar directamente a partir del medio de reacción de la etapa de proceso final para preparar el compuesto de la presente
20 invención. Esto se puede lograr, por ejemplo, empleando en la etapa de proceso final un solvente o mezcla de solventes a partir de los cuales se puede cristalizar el compuesto. De modo alternativo, se pueden obtener formas cristalinas por técnicas de destilación o adición de solvente. Los solventes
25 apropiados para este fin incluyen cualquiera de esos

solventes descritos en la presente, incluyendo solventes polares próticos tales como alcoholes y solventes polares apróticos tales como cetonas.

A modo de guía general, la mezcla de reacción se
5 puede filtrar para eliminar cualquier impureza no deseada, sales inorgánicas y similares, seguido de lavado con solvente de reacción o cristalización. La solución resultante se puede concentrar para eliminar el exceso de solvente o constituyentes gaseosos. Si se emplea la destilación, se
10 puede variar la última cantidad de destilado recolectado, según los factores del proceso que incluyen, por ejemplo, tamaño del recipiente, capacidad de agitación y similares, a modo de guía general, la solución de reacción se puede destilar a aproximadamente {fracción (1/10)} el volumen
15 original antes de llevar a cabo el reemplazo del solvente. La reacción se puede muestrear y ensayar para determinar la extensión de la reacción y el producto de% en peso de acuerdo con técnicas de proceso estándar. Si se desea, se puede añadir el solvente de reacción adicional o se puede eliminar
20 para optimizar la concentración de la reacción. Con preferencia, la concentración final se ajusta a aproximadamente el 50% en peso, en cuyo punto resulta típicamente una suspensión.

Puede ser preferible añadir solventes directamente
25 al recipiente de reacción sin destilar la mezcla de reacción.

Los solventes preferidos para este fin son aquellos que pueden participar a lo último en la red cristalina tal como se trató con anterioridad en conexión con el intercambio de solvente. A pesar de que la concentración final pueda variar
5 según la pureza deseada, la recuperación, y similares, la concentración final en solución es con preferencia de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 7%. La mezcla de reacción se puede agitar después de la adición del solvente y simultáneamente se puede calentar. A modo de ilustración, la
10 mezcla de reacción se puede agitar durante aproximadamente 1 hora mientras se calienta a aproximadamente 70°C. La reacción se filtra preferentemente en caliente y se lava con el solvente de reacción, el solvente añadido o una combinación de ellos. Los cristales de semilla se pueden
15 añadir a cualquier solución de cristalización para iniciar la cristalización.

Las diversas formas descritas en la presente pueden distinguirse entre sí a través del uso de diversas técnicas analíticas conocidas para un experto en el arte. Estas
20 técnicas incluyen, pero sin limitación, espectroscopia de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR, por sus siglas en inglés), difracción de polvos por rayos X (PXRD, por sus siglas en inglés), calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés), y/o análisis
25 termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés).

Un experto en el arte apreciará que se puede obtener un patrón de difracción por rayos X con un error de medición que depende de las condiciones de medición empleadas. En particular, se sabe en general que las

5 intensidades en el patrón de difracción por rayos X pueden fluctuar según las condiciones de medición empleadas. También se ha de entender que las intensidades relativas también pueden variar según las condiciones experimentales y, conforme a ello, no se toma en cuenta el orden exacto de

10 intensidad. Además, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón de difracción por rayos X convencional es típicamente de aproximadamente el 5% o menos y este grado de error de medición se debe tomar en cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción antes

15 mencionadas. En consecuencia, se entiende que las formas cristalinas de la presente invención no están limitadas a las formas cristalinas que proporcionan patrones de difracción por rayos X completamente idénticos a los patrones de difracción por rayos X representados en las Figuras

20 acompañantes reveladas en la presente. Cualquier forma cristalina que proporciona patrones de difracción por rayos X sustancialmente idénticos a los revelados en las Figuras acompañantes entran dentro del alcance de la presente invención. La capacidad de comprobar identidades

25 sustanciales de patrones de difracción por rayos X está

dentro del alcance de un experto en el arte.

Las formas cristalinas del compuesto de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas y/o se pueden emplear en métodos terapéuticos y/o preventivos. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, la administración del compuesto cristalino, solo o en combinación con uno o varios otros agentes farmacéuticamente activos, incluyendo agentes que pueden ser de utilidad en el tratamiento de los trastornos mencionados en la presente.

Las formas cristalinas del compuesto de la presente invención y su composición farmacéutica pueden ser de utilidad en la inhibición del Factor XIa. Conforme a ello, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento y/o la prevención de trastornos tromboembólicos en mamíferos (es decir, trastornos asociados con el factor XIa). En general, un trastorno tromboembólico es una enfermedad circulatoria causada por coágulos de sangre (es decir, enfermedades que implican la formación de fibrina, activación de plaquetas y/o agregación plaquetaria). La expresión "trastornos tromboembólicos" tal como se usa en la presente incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón. La expresión "trastornos tromboembólicos" tal como se usa en la presente también incluye trastornos específicos

seleccionados, pero sin limitación, de angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación atrial, infarto de miocardio primero o recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ataque espasmódico, 5 aterosclerosis, enfermedad arterial periférica oclusiva, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de (a) válvulas prostéticas u 10 otros implantes, (b) catéteres permanentes, (c) stents, (d) derivación cardiopulmonar, (e) hemodiálisis o (f) otros procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. Se observa que la trombosis incluye oclusión (por ejemplo, después de un 15 derivación) y reoclusión (por ejemplo, durante o después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden resultar de condiciones que incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, 20 fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de las medicaciones u hormonas y complicaciones del embarazo. Se cree que el efecto anticoagulante de los compuestos de la presente invención se debe a la inhibición del factor XIa o la trombina.

25 Los métodos comprenden preferentemente la

administración a un paciente de una cantidad farmacéuticamente efectiva de los novedosos cristales de la presente invención, con preferencia, en combinación con uno o varios portadores y/o excipientes farmacéuticamente
5 aceptables. Las proporciones relativas de ingrediente activo y portador y/o excipiente se pueden determinar, por ejemplo, por la solubilidad y la naturaleza química de los materiales, la ruta de administración seleccionada y la práctica farmacéutica estándar.

10 Las formas cristalinas del compuesto se pueden administrar a un paciente en tales formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o liberación gradual), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas,
15 suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando formas de dosificación bien conocidas para el experto en las artes farmacéuticas. Se pueden administrar solas, pero en general
20 se administrarán con un portador farmacéutico seleccionado sobre la base de la ruta de administración seleccionada y la práctica farmacéutica estándar.

El régimen posológico para las formas cristalinas del compuesto variará, de hecho, según factores conocidos,
25 tales como las características farmacodinámicas del agente

particular y su modo y ruta de administración; las especies, la edad, el sexo, la salud, la condición médica y el peso del receptor; la naturaleza y la extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del

5 tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerido para evitar, contar o detener el avance del trastorno tromboembólico. Obviamente, se

10 pueden administrar varias formas de dosificación unitaria a aproximadamente el mismo tiempo. La dosis de la forma cristalina del compuesto que será más apropiada para la prevención o el tratamiento puede variar con la forma de administración, la forma cristalina del compuesto particular

15 seleccionada y las características fisiológicas del paciente particular bajo tratamiento. Ampliamente, se pueden usar pequeñas dosis de forma inicial y, de ser necesario, se pueden elevar mediante pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto deseado en las circunstancias.

20 A modo de guía general, en el adulto, las dosis apropiadas pueden variar de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 1000 mg/Kg de peso corporal y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y dosis específicas de la presente. Las dosis preferidas pueden ser

25 de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso

corporal por día por inhalación, con preferencia, de 0.1 a 70, con mayor preferencia, de 0.5 a 20 mg/Kg de peso corporal por día por administración oral y de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50, con preferencia, de 0.01 a 10 mg/Kg de peso corporal por día por administración intravenosa. En cada caso en particular, las dosis se pueden determinar de acuerdo con los factores distintivos del sujeto por tratar, tales como edad, peso, estado general de salud y otras características que pueden influir sobre la eficacia del producto medicinal. Las formas cristalinas del compuesto se pueden administrar en una dosis diaria individual o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces por día.

Para la administración oral en forma sólida como un comprimido o cápsula, las formas cristalinas del compuesto se pueden combinar con un portador inerte no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tales como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol, y similares.

Con preferencia, además del ingrediente activo, las formas de dosificación sólidas pueden contener una cantidad de ingredientes adicionales mencionados en la presente como "excipientes". Estos excipientes incluyen, entre otros, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes y

disgregantes. Los agentes colorantes también se pueden incorporar. "Diluyentes", tal como se usa en la presente, son agentes que imparten granel a la formulación para preparar un comprimido con el tamaño práctico para

5 compresión. Los ejemplos de diluyentes son lactosa y celulosa. "Aglutinantes", tal como se usa en la presente, son agentes usados para impartir calidades cohesivas al material en polvo para ayudar a asegurar que el comprimido

10 quede intacto después de la compresión, así como para mejorar las calidades de flujo libre del polvo. Los ejemplos de aglutinantes típicos son lactosa, almidón y diversos azúcares. "Lubricantes", tal como se usa en la presente, tienen diversas funciones que incluyen la prevención de la adhesión de los comprimidos al equipo de compresión y la

15 mejora del flujo de la granulación antes de la compresión o encapsulación. Los lubricantes son, en la mayoría de los casos, materiales hidrofóbicos. El uso excesivo de lubricantes es indeseable, sin embargo, tal como puede resultar en una formulación con desintegración reducida y/o

20 disolución retrasada de la sustancia farmacológica. "Deslizantes", tal como se usa en la presente, se refieren a sustancias que pueden mejorar las características de flujo del material de granulación. Los ejemplos de deslizantes incluyen talco y dióxido de silicio coloidal.

25 "Disgregantes", tal como se usa en la presente, son

sustancias o una mezcla de sustancias añadidas a una formulación para facilitar el rompimiento o la desintegración de la forma de dosificación sólida después de la administración. Los materiales que pueden servir como

5 disgregantes incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Un grupo de disgregantes mencionados como "superdisgregantes" se usan en general en un bajo nivel en la forma de dosificación sólida, típicamente 1% al 10% en peso respecto al peso total de la

10 unidad de dosificación. Croscarmelosa, crospovidona y glicolato de almidón sódico representan ejemplos de una celulosa reticulada, un polímero reticulado y un almidón reticulado, respectivamente. El glicolato de almidón sólido se hincha siete a doce veces en menos de 30 segundos

15 disgregando efectivamente las granulaciones que lo contienen.

El disgregante usado, con preferencia, en la presente invención está seleccionado del grupo que comprende almidones modificados, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica y crospovidona. Un disgregante

20 más preferido en la presente invención es un almidón modificado como glicolato de almidón sódico.

Los portadores preferidos incluyen cápsulas o comprimidos que contienen las formas de dosis farmacéuticas sólidas descritas en la presente. Las formas en cápsula

25 preferida o comprimido prensado comprenden en general una

cantidad terapéuticamente efectiva de las formas cristalinas del compuesto y uno o varios disgregantes en una cantidad mayor a aproximadamente el 10% en peso respecto del peso total de los contenidos de la cápsula o el peso total del comprimido.

Las formulaciones preferidas en cápsula pueden contener las formas cristalinas del compuesto en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg por cápsula. Las formulaciones preferidos en comprimidos prensados contienen las formas cristalinas del compuesto en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 800 mg por comprimido. Las formulaciones más preferidas contienen aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg por cápsula o comprimido prensado. Con preferencia, la forma de dosificación farmacéutica en cápsula o comprimido prensado comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de las formas cristalinas; un tensioactivo; un disgregante; un aglutinante; un lubricante; y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales tales como diluyentes, deslizantes, y similares; en donde el disgregante está seleccionado de almidones modificados; croscarmalosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica y crospovidona.

Para la administración oral en forma líquida, las formas cristalinas del compuesto se pueden combinar con cualquier portador inerte no tóxico farmacéuticamente

aceptable tales como etanol, glicerol, agua, y similares. La composición líquida puede contener un agente endulzante que hace las composiciones más sabrosas. El agente endulzante se puede seleccionar de un azúcar tales como sacarosa, manitol, 5 sorbitol, xilitol, lactosa, etc. o un sustituto del azúcar tales como ciclamato, sacarina, aspartame, etc. Si los sustitutos del azúcar se seleccionan como el agente endulzante, la cantidad empleada en las composiciones de la invención será sustancialmente menor si se emplean azúcares. 10 Teniendo en cuenta esto, la cantidad de agente endulzante puede variar de aproximadamente el 0.1 a aproximadamente el 50% en peso y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y cantidades específicas de la presente. Las cantidades preferidas varían de aproximadamente el 0.5 a 15 aproximadamente el 30% en peso.

Los agentes endulzantes de mayor preferencia son los azúcares y en particular, la sacarosa. Se halló que el tamaño de partícula de la sacarosa en polvo tiene una influencia significativa en el aspecto físico de la 20 composición acabada y su última aceptación para el sabor. El tamaño de partícula preferido del componente de sacarosa cuando se usa está en el intervalo de 200 a menos de 325 de malla del tamiz estándar estadounidense y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y tamaños de 25 partícula específicos de la presente.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando las formas cristalinas del compuesto en las cantidades requeridas, en el solvente apropiado, con varios de los otros ingredientes enumerados en la presente, 5 de ser requerido, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se pueden preparar incorporando el ingrediente activo esterilizado en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión y cualquier otro ingrediente requerido. En el caso de los polvos estériles para la 10 preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación pueden incluir la técnica de secado al vacío y liofilización que pueden dar un polvo del ingrediente activo, más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de la solución previamente filtrada 15 estéril.

Como resulta obvio para el experto en el arte, una vez munido de las enseñanzas de la presente descripción, cuando se disuelve, un compuesto cristalino pierde su estructura cristalina y, en consecuencia, se considera una 20 solución del compuesto. Sin embargo, todas las formas de la presente invención se pueden usar para la preparación de formulaciones líquidas en las que el compuesto se puede, por ejemplo, disolver o suspender. Además, las formas cristalinas del compuesto se pueden incorporar en 25 formulaciones sólidas.

Las composiciones líquidas también pueden contener otros componentes utilizados rutinariamente en las formulaciones de composiciones farmacéuticas. Un ejemplo de tales componentes es lecitina. Su uso en las composiciones de la invención como un agente emulsionante en el intervalo del 0.05 al 1% en peso y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y cantidades específicas de la presente. Con mayor preferencia, los agentes emulsionantes se pueden emplear en una cantidad de aproximadamente el 0.1 a aproximadamente el 0.5% en peso. Otros ejemplos de componentes que se pueden usar son conservantes antimicrobianos, tales como ácido benzoico o parabenos; agentes de suspensión tales como dióxido de silicio coloidal; antioxidantes; anestésicos orales tópicos; agentes saborizantes; y colorantes.

La selección de tales componentes opcionales y su nivel de uso en las composiciones de la invención está dentro del nivel de experiencia en el arte y se apreciará mejor a partir de los ejemplos de trabajo proporcionados en la presente más adelante.

Las formas cristalinas del compuesto también se pueden acoplar con polímeros solubles como portadores farmacológicos blanco. Estos polímeros pueden incluir copolímero de polivinilpirrolidina y pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietil-

aspartamidafenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitolilo. Por otra parte, el compuesto cristalino se puede acoplar con una clase de polímeros biodegradables de utilidad para lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, poliepsilon caprolactona, poliortoésteres de ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las cápsulas de gelatina de las formas cristalinas del compuesto pueden contener el compuesto cristalino y las composiciones líquidas o sólidas descritas en la presente. Las cápsulas de gelatina también pueden contener portadores en polvo tales como lactosa, almidón, derivados celulósicos, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Similares diluyentes se pueden usar para preparar comprimidos prensados. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de medicación durante un período de horas. Los comprimidos pueden ser recubiertos con azúcar o con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera o recubierto entéricamente para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

En general, agua, un aceite apropiado, solución fisiológica, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles son portadores apropiados para solución parenterales. Las soluciones para soluciones parenterales se preparan disolviendo el compuesto cristalino en el portador y, de ser necesario, añadiendo sustancias regulador de pH. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico solos o combinados son agentes estabilizantes apropiados. El ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico también se pueden emplear. Las soluciones parenterales también pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno y clorobutanol.

Los portadores farmacéuticos apropiados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., cuyas descripciones se incorporan en la presente por referencia, en sus totalidades. Las formas de dosificación farmacéuticas de utilidad para administrar los compuestos de esta invención se pueden ilustrar de la siguiente manera:

Cápsulas

Una gran cantidad de cápsulas unitarias se pueden preparar envasando cápsulas de gelatina dura de dos partes estándar cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo

(es decir, inhibidor del Factor XIa), 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

Una mezcla de ingrediente activo en un aceite comestible como aceite de porotos de soja, aceite de semillas de algodón o aceite de oliva se puede preparar e inyectar por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg de ingrediente activo. Las cápsulas luego se han de lavar y secar.

Comprimidos

Una gran cantidad de comprimidos se pueden preparar por medio de procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosis sea de 100 mg de ingrediente activo, 0.2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98.8 mg de lactosa. Los recubrimientos apropiados se pueden aplicar para incrementar el sabor o retardar la absorción.

20 Suspensión

Una suspensión acuosa se puede preparar para la administración oral de modo que cada 5 mL contienen 25 mg de ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa sódica, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P. y 0.025 mg de vainillina.

Inyectable

Una composición parenteral apropiada para administración por inyección se puede preparar agitando el 1.5% en peso de ingrediente activo en 10% en volumen de propilenglicol y agua. La solución se esteriliza por medio de técnicas comúnmente utilizadas.

Espray nasal

Una solución acuosa se prepara de modo tal de que cada 1 mL contenga 10 mg de ingrediente activo, 1.8 mg de metilparabeno, 0.2 mg de propilparabeno y 10 mg de metilcelulosa. La solución se dispensa en viales de 1 mL.

Inhalador pulmonar

Una mezcla homogénea del ingrediente activo en polisorbato 80 se prepara de forma tal que la concentración final del ingrediente activo sea de 10 mg por recipiente y la concentración final de polisorbato 80 en el recipiente sea del 1% en peso. La mezcla se dispensa en cada tubo, las válvulas se sujetan del tubo y la cantidad requerida de diclorotetrafluoroetano se añade a presión.

La forma cristalina preferida del compuesto puede servir como componente (a) de esta invención y puede estar, de modo independiente, en cualquier forma, tales como las descritas con anterioridad y también se pueden administrar en diversas combinaciones, tal como se describieron con anterioridad. En la siguiente descripción, el componente (b)

se ha de entender como representativo de uno o varios agentes tal como se describe en la presente para la terapia combinada.

Así, las formas cristalinas del compuesto se pueden
5 usar solas o en combinación con otros agentes de diagnóstico, anticoagulante, antiplaquetario, fibrinolítico, antitrombótico y/o profibrinolítico. Por ejemplo, la administración adjunta de inhibidores del Factor XIa con heparina estándar, heparina de bajo peso molecular,
10 inhibidores directos de trombina (es decir, hirudina), aspirina, antagonistas del receptor de fibrinógeno, estreptoquinasa, uroquinasa y/o activador de plasminógeno de tejido puede dar como resultado una mejor eficacia o eficiencia antitrombótica o trombolítica. Los cristales
15 descritos en la presente se pueden administrar para tratar complicaciones tromboticos en una variedad de animales, tales como primates, incluyendo humanos, ovejas, caballos, vacas, cerdos, perros, ratas y ratones. La inhibición del Factor XIa puede ser de utilidad no sólo en la terapia
20 anticoagulante de individuos que tienen condiciones tromboticas, sino también cuando se puede requerir una inhibición de la coagulación de la sangre, de modo de evitar la coagulación de sangre entera almacenada y para evitar la coagulación en otras muestras biológicas para ensayo o
25 almacenamiento. De esta manera, cualquier inhibidor del

Factor XIa, incluyendo las formas cristalinas del compuesto tal como se describen en la presente, se puede añadir o poner en contacto con cualquier medio que contiene o del que se sospecha que contiene el Factor XIa y en el que se puede
5 desear la inhibición de la coagulación de la sangre.

Las formas cristalinas del compuesto se pueden usar en combinación con cualquier agente antihipertensivo o agente regulador del colesterol o lípidos o concurrentemente en el tratamiento de restenosis, aterosclerosis o alta tensión
10 arterial. Algunos ejemplos de agentes que pueden ser de utilidad en combinación con una nueva forma del compuesto de acuerdo con la presente invención en el tratamiento de alta tensión arterial incluyen, por ejemplo, compuestos de las siguientes clases: beta-bloqueantes, inhibidores de ACE, antagonistas del canal de calcio
15 y antagonistas del receptor alfa. Algunos ejemplos de agentes que pueden ser de utilidad en combinación con un compuesto de acuerdo con la invención en el tratamiento de niveles elevados de colesterol o niveles desregulados de lípidos incluyen compuestos conocidos como inhibidores de HMGCoA reductasa o compuestos de la
20 clase de fibratos.

Conforme a ello, los componentes (a) y (b) de la presente invención se pueden formular juntos, en una única unidad de dosis (es decir, se pueden combinar juntos en una cápsula, comprimido, polvo o líquido, etc.) como un producto
25 combinado. Cuando el componente (a) y (b) no se formulan

juntos en una unidad de dosis individual, el componente (a) se puede administrar al mismo tiempo que el componente (b) o en cualquier orden; por ejemplo, el componente (a) de esta invención se puede administrar primero, seguido de la
5 administración del componente (b) o se pueden administraren el orden inverso. Si el componente (b) contiene más de un agente, estos agentes se pueden administrar juntos o en cualquier orden. Cuando no se administrar al mismo tiempo, con preferencia, la administración de los componentes (a) y
10 (b) se produce separada en menos de una hora. Con preferencia, la vía de administración del componente (a) y (b) es oral. A pesar de que puede ser preferible que el componente (a) y el componente (b) se administren ambos por medio de la misma vía (es decir, por ejemplo, ambos por vía
15 oral) o forma de dosis, si se desea, se pueden administrar cada uno por diversas rutas (es decir, por ejemplo, un componente del producto de combinación se puede administrar por vía oral y otro componente se puede administrar por vía intravenosa) o formas de dosificación.

20 Los kits farmacéuticos que pueden ser de utilidad para el tratamiento de diversos trastornos y que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende una nueva forma del compuesto en uno o varios recipientes estériles, están también dentro del
25 ámbito de la presente invención. Los kits también pueden

comprender componentes del kit farmacéutico convencional que serán obvios para los expertos en el arte, una vez munidos de la presente descripción. La esterilización del recipiente se puede llevar a cabo usando metodología de esterilización

5 convencional bien conocida por los expertos en el arte.

Ejemplo 271:

Preparación de formas cristalinas individuales H.5-1 y HCl:SA-1

271A: medición por rayos X de cristales

10 individuales de las formas H.5-1 y HCl:SA-1

Los datos de rayos X cristalinos individuales se recolectaron en un difractómetro Bruker AXS APEX II con generador MicroStarH usando radiación Cu K α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad

15 por rayos X medidos se llevaron a cabo con el software APEX2 suite (Bruker AXS, Inc., Madison, Wisconsin, Estados Unidos). La estructura se resolvió por medio de métodos directos y se refinó sobre la base de reflexiones observadas usando el paquete cristalográfico SHELXTL (Bruker AXS, Inc., Madison,

20 Wisconsin, Estados Unidos). Los parámetros atómicos derivados (coordenadas y factores de temperatura) se refinaron a través de mínimos cuadrados de matriz totales. La función minimizada en los refinamientos era $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$, mientras que $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$, donde w es una función de ponderación apropiada en

25

base a errores en las intensidades observadas. Los mapas de Fourier diferentes se examinaron en todas las etapas de refinamiento. Todos los átomos no hidrógeno se refinaron con parámetros de desplazamiento térmico anisotrópico. Los átomos

5 de hidrógeno se calcularon a partir de una geometría idealizada con longitudes y ángulos de unión estándar y se refinaron usando un modelo de equitación.

271B: Preparación de la forma cristalina individual H.5-1

10 La forma cristalina H.5-1 (hemihidrato) se preparó por adición de 3 mg de ácido (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilolil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxamido)benzoico a 0.7 mL de acetato de etilo y solución

15 metanólica (1:1). Los cristales amarillos en forma de prisma se obtuvieron después de un día de evaporación lenta de la solución a temperatura ambiente.

Datos de la estructura de los cristales:

Dimensiones de la celda unitaria:

20 $a = 13.6547(3) \text{ \AA}$

$b = 18.7590(3) \text{ \AA}$

$c = 24.7370(5) \text{ \AA}$

$\alpha = 90^\circ$

$\beta = 90^\circ$

25 $\gamma = 90^\circ$

Volumen = 6336.3(2) Å³

Sistema cristalino: Ortorrómbico

Grupo espacial: I2(1)2(1)2(1)

Moléculas/unidad asimétrica: 1

5 Densidad (calculada) = 1.401 Mg/m³

Medición de la forma cristalina es a una temperatura de aproximadamente 23°C.

10 Tabla 20. Coordenadas atómicas (x 10⁴) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico (Å²x 10³) para el compuesto (I) H.5-1.

		x	y	z	U(eq) *
15	Cl (1)	1142 (1)	8638 (1)	1383 (1)	89 (1)
	F (1)	1133 (2)	7271 (1)	862 (1)	67 (1)
	O (1)	1102 (2)	5533 (1)	-724 (1)	52 (1)
	O (2)	-779 (1)	4373 (1)	15 (1)	48 (1)
	O (3)	-4534 (2)	4606 (1)	-1807 (1)	62 (1)
	O (4)	-3952 (2)	3964 (2)	-2477 (1)	109 (1)
	O (5)	3532 (2)	3748 (1)	1408 (1)	63 (1)
20	N (1)	1127 (2)	8164 (1)	-968 (1)	56 (1)
	N (2)	1654 (2)	7703 (2)	-1270 (1)	73 (1)
	N (3)	1416 (3)	7825 (2)	-1768 (2)	91 (1)
	N (4)	759 (3)	8363 (2)	-1810 (1)	97 (1)
	N (5)	1100 (2)	5019 (1)	102 (1)	35 (1)
	N (6)	-311 (2)	4095 (1)	-837 (1)	46 (1)
	N (7)	2057 (2)	3304 (1)	1616 (1)	43 (1)

5	N (8)	2218 (2)	3810 (1)	2664 (1)	57 (1)
	C (1)	1203 (2)	8493 (2)	699 (1)	57 (1)
	C (2)	1257 (2)	9049 (2)	342 (2)	59 (1)
	C (3)	1267 (2)	8920 (2)	-203 (2)	54 (1)
	C (4)	1218 (2)	8232 (2)	-398 (1)	46 (1)
	C (5)	1210 (2)	7639 (1)	-54 (1)	41 (1)
	C (6)	1193 (2)	7804 (2)	496 (1)	49 (1)
	C (7)	593 (3)	8565 (2)	-1310 (2)	81 (1)
10	C (8)	1150 (2)	6900 (1)	-250 (1)	42 (1)
	C (9)	1279 (2)	6305 (1)	22 (1)	45 (1)
	C (10)	1151 (2)	5598 (1)	-230 (1)	38 (1)
	C (11)	947 (2)	4321 (1)	-154 (1)	33 (1)
	C (12)	1229 (2)	3707 (1)	214 (1)	36 (1)
	C (13)	1543 (2)	3812 (1)	746 (1)	35 (1)
	C (14)	1604 (2)	4554 (1)	977 (1)	38 (1)
	C (15)	912 (2)	5043 (1)	686 (1)	39 (1)
15	C (16)	1171 (2)	3021 (1)	5 (1)	50 (1)
	C (17)	1412 (2)	2438 (2)	321 (1)	59 (1)
	C (18)	1711 (2)	2537 (2)	845 (1)	55 (1)
	C (19)	1785 (2)	3214 (1)	1053 (1)	41 (1)
	C (20)	-134 (2)	4263 (1)	-318 (1)	35 (1)
	C (21)	-1221 (2)	4098 (2)	-1108 (1)	42 (1)
	C (22)	-1223 (3)	3919 (2)	-1650 (1)	76 (1)
	C (23)	-2072 (3)	3948 (2)	-1947 (1)	78 (1)
20	C (24)	-2943 (2)	4163 (2)	-1711 (1)	47 (1)

5	C(25)	-2940(2)	4313(1)	-1170(1)	40(1)
	C(26)	-2096(2)	4271(1)	-864(1)	42(1)
	C(27)	-3846(3)	4228(2)	-2041(1)	57(1)
	C(28)	2912(2)	3605(2)	1747(1)	45(1)
	C(29)	3099(2)	3770(2)	2335(1)	56(1)
	C(30)	1304(2)	3112(2)	2016(1)	59(1)
	C(31)	1666(3)	3151(2)	2584(1)	67(1)
	C(32)	2477(4)	3923(2)	3236(1)	90(1)
	O(1S)	1006(2)	5000	2500	50(1)

10 * U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U_{ij} .

271C: Preparación de la forma cristalina individual
HCl:SA-1

15 La forma cristalina HCl:SA-1 (sal solvatada de mono-HCl) se preparó por adición de 2 mg del compuesto (I) a 0.7 mL de metanol, 2-butanona y solución de acetato de butilo (2:1:1). Los cristales amarillos en forma de prisma se obtuvieron después de un día de evaporación lenta de la solución a temperatura ambiente.

20 Datos de la estructura de los cristales:

Dimensiones de la celda unitaria:

$a = 8.3746(2) \text{ \AA}$

$b = 20.2236(5) \text{ \AA}$

$c = 21.3099(6) \text{ \AA}$

25 $\alpha = 90^\circ$

$$\beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

$$\text{Volumen} = 3609.14(16) \text{ \AA}^3$$

Sistema cristalino: Ortorrómbico

5

Grupo espacial: $P2(1)2(1)2(1)$

Moléculas/unidad asimétrica: 1

Densidad (calculada) = 1.368 Mg/m^3

en donde la medición de la forma cristalina es a una temperatura de aproximadamente 23°C .

10 Tabla 21. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para el compuesto (I) HCl:SA-1

		x	y	z	U(eq) *
	Cl (2)	4183 (3)	7590 (1)	7388 (1)	73 (1)
15	C (1)	5350 (8)	5357 (3)	-5 (3)	58 (2)
	C (2)	5189 (9)	5113 (3)	606 (3)	62 (2)
	C (3)	6122 (9)	4563 (3)	743 (3)	62 (2)
	C (4)	7131 (8)	4259 (3)	322 (4)	63 (2)
	C (5)	7186 (9)	4508 (4)	-278 (4)	71 (2)
20	C (6)	6312 (9)	5055 (4)	-435 (3)	72 (2)
	C (7)	3624 (12)	6026 (4)	-680 (4)	87 (2)
	C (8)	4120 (11)	5408 (4)	1083 (3)	76 (2)
	C (9)	3311 (10)	5137 (4)	1500 (4)	78 (2)
	C (10)	2308 (8)	5511 (3)	1938 (3)	57 (2)
25	C (11)	481 (11)	4538 (3)	1991 (4)	79 (2)

5	C (12)	-331 (9)	4186 (3)	2541 (4)	71 (2)
	C (13)	-1725 (8)	4599 (3)	2754 (3)	56 (2)
	C (14)	-1568 (8)	5294 (3)	2755 (3)	51 (2)
	C (15)	41 (8)	5604 (3)	2612 (3)	50 (2)
	C (16)	-3161 (9)	4326 (3)	2946 (3)	59 (2)
10	C (17)	-4444 (9)	4719 (4)	3106 (3)	69 (2)
	C (18)	-4286 (9)	5400 (4)	3088 (4)	70 (2)
	C (19)	-2842 (8)	5689 (3)	2911 (3)	60 (2)
	C (20)	938 (8)	5679 (3)	3244 (3)	54 (2)
	C (21)	971 (8)	6440 (3)	4151 (3)	53 (2)
15	C (22)	2064 (8)	6122 (3)	4526 (3)	61 (2)
	C (23)	2282 (8)	6336 (4)	5147 (3)	62 (2)
	C (24)	1416 (8)	6856 (3)	5378 (3)	54 (2)
	C (25)	315 (9)	7169 (3)	4999 (3)	64 (2)
	C (26)	103 (9)	6969 (3)	4387 (3)	62 (2)
20	C (27)	1629 (9)	7122 (4)	6032 (3)	67 (2)
	C (28)	-4232 (14)	3275 (4)	2493 (4)	101 (3)
	C (29)	-3869 (13)	2532 (4)	2464 (4)	96 (3)
	C (30)	-2699 (9)	2550 (3)	3483 (3)	66 (2)
	C (31)	-2625 (9)	3285 (3)	3458 (3)	60 (2)
25	C (32)	-5588 (10)	2286 (4)	3384 (5)	102 (3)
	Cl (1)	8255 (3)	3595 (1)	563 (1)	95 (1)
	F (1)	6062 (6)	4310 (2)	1340 (2)	93 (1)
	N (1)	4510 (8)	5920 (3)	-180 (3)	71 (2)
	N (2)	4579 (11)	6492 (3)	148 (3)	96 (2)

5	N(3)	3701 (14)	6911 (4)	-149 (5)	123 (3)
	N(4)	3089 (12)	6638 (4)	-679 (4)	116 (3)
	N(5)	1037 (7)	5207 (2)	2179 (2)	58 (1)
	N(6)	645 (7)	6263 (2)	3524 (2)	58 (1)
	N(7)	-3312 (7)	3606 (2)	2977 (3)	60 (1)
10	N(8)	-3972 (7)	2250 (3)	3097 (3)	68 (2)
	O(1)	2620 (6)	6081 (2)	2096 (2)	70 (1)
	O(2)	1744 (6)	5235 (2)	3465 (2)	63 (1)
	O(3)	971 (7)	7602 (3)	6233 (2)	91 (2)
	O(4)	2705 (7)	6777 (2)	6357 (2)	81 (2)
15	O(5)	-1867 (7)	3575 (2)	3864 (3)	80 (2)
	O(1S)	8222 (7)	5981 (2)	1227 (2)	70 (1)
	O(2S)	489 (6)	5435 (3)	69 (3)	103 (2)
	O(3SB)	9450 (30)	6486 (13)	631 (17)	126 (8)
	O(3SA)	9170 (30)	6463 (11)	1022 (13)	136 (7)
	O(3SC)	9560 (30)	6237 (13)	140 (14)	137 (8)

* U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado Uij.

Ejemplo 272

272A: Preparación de la forma HCl:SA-1

20 En un reactor, se disolvieron 415 g de compuesto (I) crudo seco en 9.0 kg de una solución de etanol 200 Proof y agua purificada (70:30). El lote se calentó hasta 66°C y se filtró bien en otro reactor. Se usaron 708 g de la solución de etanol/agua para enjuagar el primer reactor y se

25 transfirieron a través del filtro en el reactor que contiene

la mezcla de solución. La temperatura del lote se redujo a 50°C y se añadieron 2.24 g del compuesto (I) en una porción. Después de 30 minutos, el lote se enfrió hasta 0°C durante 4 h y se dejó envejecer a esa temperatura durante 60 minutos. La

5 temperatura del lote se incrementó luego hasta 50°C durante un período de 2 h y se mantuvo durante 30 minutos más. Nuevamente, la temperatura del lote se redujo luego hasta 0°C durante 4 h y se añadieron 2.9 L de etanol 200 Proof al lote. La suspensión se filtró a 0°C y la torta húmeda se lavó dos

10 veces con 0.9 L de etanol 200 Proof. La torta húmeda se secó en un horno de vacío a 40°C durante un mínimo de 12 h y hasta que el contenido de etanol fuera de <6.6% en peso. El cristal obtenido se sometió a PXRD (GADDS-NB), PXRD híbrido (a partir del análogo isoestructural), análisis de DSC y TGA y los

15 resultados se muestran en las Figuras 1, 4 y 7.

Los datos de PXRD se obtuvieron usando un Bruker C2 GADDS. La radiación era Cu K α (40 KV, 40mA). La distancia muestra-detector era de 15 cm. Las muestras en polvo se colocaron en capilares de vidrio sellados de 1 mm o menos de

20 diámetro; el capilar se rotó durante la recopilación de datos. Los datos se recolectaron aproximadamente para $2 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ con un tiempo de exposición de las muestras de al menos 1000 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes se integraron para crear un patrón de PXRD

25 monodimensional tradicional con un tamaño de etapa de 0.05

grados 2θ en el intervalo aproximado de 2 a 35 grados 2θ .

Patrones de polvo por rayos X simulados "híbridos" se generaron tal como se describe en la literatura (Yin. S.; Scaringe, R. P.; DiMarco, J.; Galella, M. y Gougoutas, J. Z., *American Pharmaceutical Review*, 2003, 6,2, 80). Los parámetros de celda a temperatura ambiente se obtuvieron realizando un refinamiento de celda usando el programa CellRefine.xls. El ingreso al programa incluye la posición 2-teta de aproximadamente 10 reflexiones, obtenidas del patrón de polvos a temperatura ambiente experimental; los correspondientes índices de Miller, *hkl*, se asignaron en base a los datos de cristales individuales recolectados para un análogo isoestructural. Una estructura cristalina para la molécula de interés se generó en un proceso de dos etapas: (1) al reemplazar la molécula análoga en la estructura cristalina análoga experimental con la molécula de interés. Esta etapa fija la orientación y la posición de la molécula de interés en la celda unitaria del compuesto análogo; (2) al insertar la molécula de interés en la celda a temperatura ambiente obtenida del PXRD experimental de la molécula de interés, tal como se describió con anterioridad. En esta etapa, las moléculas se insertan de una manera tal que retengan el tamaño y la forma de la molécula y la posición de las moléculas con respecto al origen de la celda, pero permite que las distancias intermoleculares se expandan/se contraigan con la celda. Se

calculó un nuevo PXRD (híbrido) (por medio de programas de software, Alex o LatticeView) en base a la estructura cristalina generada tal como se describió con anterioridad.

DSC (bandeja abierta)

5 Los experimentos de DSC se realizaron en un TA INSTRUMENTS® modelo Q2000. Q1000 ó 2920. La muestra (aproximadamente 2-10 mg) se pesó en una bandeja de aluminio y se registró exactamente hasta un ciento de un miligramo y se transfirió al DSC. El instrumento se purgó con gas
10 nitrógeno a 50 mL/min. Los datos se recolectaron entre temperatura ambiente y 300°C a 10°C/min de velocidad de calentamiento. El diagrama se realizó con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.

TGA (bandeja abierta)

15 Los experimentos de TGA se realizaron en un TA INSTRUMENTS® modelo Q5000. Q500 ó 2950. La muestra (aproximadamente 4-30 mg) se colocó en una placa de platino previamente tarada. El peso de la muestra se midió de forma precisa y se registró en un milésimo de un miligramo por
20 medio del instrumento. El horno se purgó con gas nitrógeno a 100 mL/min. Los datos se recolectaron entre temperatura ambiente y 300°C a 10°C/min de velocidad de calentamiento.

Ejemplo 273

273A: Preparación de la forma H.5-1

25 60 g de compuesto (I) crudo seco se disolvieron en

240 mL de etanol 200 Proof (4 mL/g) a temperatura ambiente. En una porción, se añadieron 13.25 mL de trietilamina (1.1 equiv) y la mezcla de reacción se envejeció durante un mínimo de 3 h. La solución se enfrió hasta 0°C y se quedó a esta

5 temperatura durante un mínimo de 30 min. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con 30 mL de etanol 200 Proof (0.5 mL/g). La torta húmeda se disolvió en 600 mL de agua purificada (10 mL/g) y se agitó durante un mínimo de 30 min a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y los sólidos

10 se lavaron con 120 mL de agua purificada (2 mL/g) y luego 180 mL de agua purificada (3 mL/g). La torta húmeda se secó a 45°C al vacío durante un mínimo de 12 h. El cristal obtenido se sometió a posterior análisis y los resultados se muestran en las Figuras 2, 6 y 9.

15 Ejemplo 274

274A: Preparación de la forma P13

Una suspensión de 6.8 g del Ejemplo 271 en 33 mL de metanol (4.9 mL/g) y 102 mL de diclorometano (15 mL/g) se calentó hasta 40°C y se volvió una solución homogénea. La

20 destilación atmosférica con adición de volumen constante de diclorometano (136 mL) se realizó durante la siguiente hora con la temperatura del lote mantenida a 40°C. El lote se enfrió hasta 15°C y un hisopo con solvente de solución de diclorometano/metanol a acetato de etilo a volumen constante

25 se inició a presión reducida (150 mmHg). La temperatura del

lote se elevó a 37°C, se usaron 400 mL de acetato de etilo para completar el cambio de solvente un resto de 136 mL de acetato de etilo en el reactor. El lote se enfrió hasta 20°C y se dejó envejecer durante 12 h. La suspensión se filtró y
5 la torta húmeda resultante se secó a 50°C a presión reducida durante 6 h. El material seco se sometió a PXRD, resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR) y los resultados se muestran en las Figuras 3, 5, 8, 10 y 11.

Los experimentos de RMN en estado sólido giratorios
10 en ángulo mágico de polarización cruzada de carbono (CPMAS, por sus siglas en inglés) se llevaron a cabo en un instrumento Bruker AV III que operaba a una frecuencia protónica de 400.1 MHz. Las muestras sólidas se giraron a 13 KHz en un rotor de 4 mm de ZrO₂. El tiempo de contacto era
15 de 3 milisegundos y se condujo al canal protónico del 50 al 100% (A. E. Bennett et al, *J. Chem. Phys.*, 1995. 103, 6951), (G. Metz, X. Wu y S. O. Smith, *J. Magn. Reson. A.*, 1994, 110, 219-227). La demora de la relajación se mantuvo en 20 segundos. El desacoplamiento protónico se
20 aplicó usando una secuencia de TPPM con un pulso de 4 microsegundos (62.5KHz de ancho de banda nominal). El ancho de barrido espectral era de 300 ppm centrado en 100 ppm. Se adquirieron 4096 puntos de datos y se llenaron de cero a 8192 antes de la apodización con 20 Hz de ampliación de línea.
25 Típicamente, se coañadieron 2096 caídas de inducción libres.

Los espectros se referenciaron indirectamente a TMS usando ácido 3-metilglutárico (D. Barich, E. Gorman, M. Zell y E. Munson, *Solid State Nuc. Mag. Res.*, 2006. 30. 125-129). Aproximadamente 70 mg de la muestra se usaron para cada
5 experimento.

Los experimentos de RMN en estado sólido de giro en ángulo mágico de flúor (MAS, por sus siglas en inglés) y de giro en ángulo mágico de polarización cruzada (CPMAS, por sus siglas en inglés) se llevaron a cabo en un instrumento Bruker
10 AV III que opera a una frecuencia protónica de 400.1 MHz. Las muestras sólidas se giraron a 11, 12 y 13 KHz en un rotor de 4 mm de ZrO₂. Los datos recolectados a 13KHz se registran. La demora de la relajación se mantuvo 30 segundos para los experimentos de MAS y 5 segundos para los
15 experimentos de CPMAS. El desacoplamiento protónico se aplicó a los experimentos de CPMAS usando una secuencia de TPPM con un pulso de 4 microsegundos (62.5KHz de ancho de banda nominal). El ancho de barrido espectral era de 500 ppm centrado en -100 ppm. Se adquirieron 4096 puntos de datos y
20 se llenaron de cero a 8192 antes de la apodización con 20 Hz de ancho de línea. Típicamente se coañadieron 256 caídas de inducción libres. Los espectros se referenciaron indirectamente a CCl₃F usando PTFE (a -122 ppm).

Se prepararon diversas formas cristalinas de ácido
25 (S,E)-4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-

il)fenil)acriloil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-1-carboxamido)benzoico y sus solvatos y sus posiciones de picos característicos se enumeran en la Tabla 22. Los datos de unidad de celda y otras propiedades para estos ejemplos se enumeran en las Tablas 23-25. Los parámetros de unidad de celda se obtuvieron de análisis cristalográficos por rayos X de cristales individuales. Un detalle de celdas unitarias se puede hallar en el capítulo 3 de Stout & Jensen, "X-Ray Structure Determination: A Practical Guide", (MacMillian, 1968).

Tabla 22. Posiciones de picos de difracción característicos (grados $2\theta \pm 0.1$) a temperatura ambiente, en base a un patrón de alta calidad recolectados con un difractómetro (CuK α) con un capilar giratorio con 2θ calibrado con un NIST u otro estándar apropiado.

HCl:SA-1	Base libre H.5-1	Base libre P13
6.0	5.9	8.4
8.3	7.2	8.9
8.7	12.0	12.7
12.3	15.7	17.9
16.2	17.2	
16.7	18.9	
17.5	20.3	
19.9	24.2	
20.4	26.1	

Tabla 23. Parámetros de celda para cristal individual (entrada) e híbrido (refinado) para la forma HCl:

SA-1

5

Parámetro de celda	Entrada	Refinado
a (Å)	8.3746	8.2562
b (Å)	20.2236	20.2918
c (Å)	21.3099	21.2423
α°	90	90
β°	90	90
γ°	90	90
Volumen (Å³)	3609.14	3558.77

Tabla 24 Desplazamientos químicos de carbono

10 (mencionado como TMS externo) para P13

No. (ppm)

15

1 23.8

2 24.8

3 41.1

4 43.0

5 45.1

6 45.9

7 48.5

8 49.0

20

9 51.0

10 52.4

11 56.8

12 57.6

13 58.6

25

14 61.7

	15	118.1
	16	121.7
	17	122.0
	18	122.5
5	19	123.0
	20	124.2
	21	126.1
	22	127.1
	23	127.9
10	24	129.0
	25	129.9
	26	130.5
	27	130.6
	28	131.8
15	29	132.6
	30	133.3
	31	135.0
	32	139.9
	33	140.4
20	34	143.6
	35	146.1
	36	147.3
	37	156.6
	38	157.9
25	39	159.2

	40	160.4
	41	165.7
	42	166.3
	43	168.7
5	44	169.7
	45	171.4

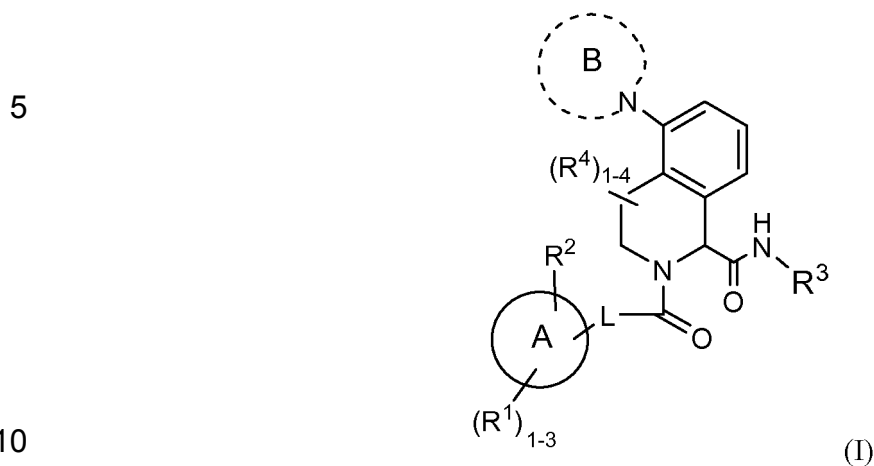
Tabla 25 Desplazamientos químicos F-19 (mencionados como CCl₃F externo) para P13

	No.	(ppm)
10	1	-109.8
	2	-106.3

Son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las anteriores enseñanzas. Por ello, se ha de entender que, dentro de las reivindicaciones anexas, la invención se puede poner en práctica de otra forma que la específicamente descrita en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula (I):



o uno de sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

el anillo A es carbociclo C₃₋₆;

15 el anillo B es heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, NR⁶, O y S(O)_p; opcionalmente, el anillo B forma un anillo fusionado o anillo espiro con un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo

20 que consiste en NR⁶, O y S(O)_p; el anillo B, incluyendo el anillo fusionado o anillo espiro está sustituido con 1-3 R⁵;

L está seleccionado del grupo que consiste en: -CHR¹⁰CHR¹⁰-, -CR¹⁰=CR¹⁰-, -C≡C-, -CHR¹⁰NH-, -NHCHR¹⁰-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SO₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -NHCH₂- y -CH₂NH-;

25 R¹, en cada aparición, está seleccionado del grupo

que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, OH, SH, CHF₂, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, COalquilo C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂(alquilo C₁₋₄) y -SO₂NH₂ y -C(=NH)NH₂;

R² está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, CN, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, CO(alquilo C₁₋₄), CONH₂, CO₂H, CH₂NH₂ y un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^c, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2a};

R^{2a}, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄, -CH₂OH, alcoxi C₁₋₄, OH, CF₃, OCF₃, CN, NH₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CH₂OH, -CH₂Oalquilo C₁₋₄, -CH₂NH₂-, 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 está seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-3 R^{3a}, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a} o -(CH₂)_n-heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NR⁷, O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a};

R^{3a}, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄, CN,

NH_2 , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CONH_2 , $\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$,
 $\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONH}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-$
 $\text{CONHCO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{CONH}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-$
 $\text{CONH}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCOalquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,
 5 $-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{NHCO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, R^f , CONHR^f y $-\text{CO}_2\text{R}^f$;

R^4 , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo y alquilo C_{1-4} ;

R^5 . en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, $=\text{O}$, halo, alquilo C_{1-4} , OH, CN, NH_2 , $-$
 10 $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, NO_2 , alcoxi C_{1-4} , $-\text{OCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{O}-$
 $\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{O}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$,
 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, $-\text{CONR}^9(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,
 $-\text{CONR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$,
 $-\text{CONR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})-$
 15 $\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,
 $-\text{NR}^9\text{COalquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{NR}^9\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$,
 $-\text{NR}^9\text{CONR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{CO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{NR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-$
 $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, R^8 , $-\text{OR}^8$, $-\text{O}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{R}^8$, $-\text{COR}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$,
 $-\text{CONR}^9\text{R}^8$, $-\text{NR}^9\text{COR}^8$, $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^8$ y $-\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^8$;

20 R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}_2$, $-$
 $\text{CO}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-$
 $\text{CONR}^9(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-$
 $\text{CONR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONR}^9-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-$
 25 $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, R^8 , $-\text{COR}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$ y $-$

CONR⁹R⁸;

R⁷, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, COalquilo C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂Bn, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo y -CO₂-alquilen C₁₋₄-arilo;

R⁸, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NR^d, O y S(O)_p; en donde dicho carbociclo y heterociclo están sustituidos opcionalmente con =O;

R⁹, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄;

R¹⁰, en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, OH y alquilo C₁₋₄;

R^c está seleccionado, de modo independiente de cada aparición, del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, COalquilo C₁₋₄, CO₂alquilo C₁₋₄ y CO₂Bn;

R^d está seleccionado, de modo independiente de cada aparición, del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂alquilo C₁₋₄, CO₂Bn, R^f y CONHR^f;

R^e está seleccionado, de modo independiente de cada aparición, del grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄),

CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CONHPh, -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), R^f, COR^f,
 5 CO₂R^f y CONHR^f;

R^f está seleccionado, de modo independiente de cada aparición, del grupo que consiste en: -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados
 10 del grupo que consiste en N, NR^c, O y S(O)_p; en donde cada resto de anillo está sustituido con 0-2 R^g;

R^g está seleccionado, de modo independiente de cada aparición, del grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, alcoxi C₁₋₄ y NHCO(alquilo C₁₋₄);
 15 n, en cada aparición, está seleccionado de 0, 1, 2, 3 y 4; y
 p, en cada aparición, está seleccionado de 0, 1 y 2.

2. El compuesto de conformidad con la
 20 reivindicación 1 o una de sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

el anillo A es carbociclo C₃₋₆;
 el anillo B es heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales
 25 seleccionados del grupo que consiste en N, NR⁶, O y S(O)_p;

opcionalmente, el anillo B forma un anillo fusionado o anillo espiro con un heterociclo de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en NR^6 , O y S(O)_p ; el anillo B, incluyendo el
 5 anillo fusionado o anillo espiro está sustituido con 1-3 R^5 ;

L está seleccionado del grupo que consiste en: un enlace, $-\text{CHR}^{10}\text{CHR}^{10}-$, $-\text{CR}^{10}=\text{CR}^{10}-$ y $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R^1 , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2} , $-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CN, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ y $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$;
 10

R^2 está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en: H, halo, CN, $\text{OHalquilo } \text{C}_{1-6}$, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ y un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NH, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, O y S(O)_p , en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-2 R^{2a} ;
 15

R^{2a} , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} , CO_2H , $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Oalquilo } \text{C}_{1-4}$ y $-\text{CH}_2\text{NH}_2$;
 20

R^3 está seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} sustituido con 1-3 R^{3a} , carbociclo C_{3-10} sustituido con 1-3 R^{3a} y heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NR^7 , O y S(O)_p ; en donde dicho heterociclo
 25

está sustituido con 1-3 R^{3a} ;

R^{3a} , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} , -OH, alcoxi C_{1-4} , -CN, -NH₂, , -NH(alquilo C_{1-4}), -N(alquilo C_{1-4})₂, -CO₂H, -CH₂CO₂H, -
 5 CO₂(alquilo C_{1-4}), -CO₂-alquilen C_{1-4} -O(alquilo C_{1-4}), -CO₂-alquilen C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂, -CONH₂, -CONH(alquilo C_{1-6}), -CON(alquilo C_{1-4})₂, -CONH-alquilen C_{1-4} -CO₂(alquilo C_{1-4}), -CONHCO₂alquilo C_{1-4} , -CONH-alquilen C_{1-4} -NHCO(alquilo C_{1-4}), -CONH-alquilen C_{1-4} -CONH₂, -NHCOalquilo C_{1-4} , -NHCO₂(alquilo C_{1-4}), R^f , -CONHR^f y -CO₂R^f;
 10

R^4 , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo y alquilo C_{1-4} ;

R^5 , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, =O, halo, alquilo C_{1-4} , OH, CN, NH₂, -
 15 N(alquilo C_{1-4})₂, NO₂, alcoxi C_{1-4} , -OCO(alquilo C_{1-4}), -O-alquilen C_{1-4} -O(alquilo C_{1-4}), -O-alquilen C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C_{1-4}), -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹(alquilo C_{1-4}), -CONR⁹-alquilen C_{1-4} -O(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})₂, -CONR⁹-alquilen C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂, -CON(alquilo C_{1-4})-alquilen C_{1-4} -O(alquilo C_{1-4}), -CONR⁹-alquilen C_{1-4} -CO₂(alquilo C_{1-4}), -NR⁹COalquilo C_{1-4} , -NR⁹CO₂alquilo C_{1-4} , -NR⁹CONH(alquilo C_{1-4}), -NR⁹CONR⁹-alquilen C_{1-4} -CO₂alquilo C_{1-4} , -NR⁹-alquilen C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂, R^8 , -OR⁸, -O-alquilen C_{1-4} -R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹CO₂R⁸ y -NR⁹CONR⁹R⁸;
 20

25 R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H,

alquilo C_{1-4} , $-\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{CO}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CO}-\text{alquilen } C_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{CONR}^9(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{CONR}^9-\text{alquilen } C_{1-4}-\text{O}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{CONR}^9-\text{alquilen } C_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{CONR}^9-\text{alquilen } C_{1-4}-\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{CON}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, R^8 , $-\text{COR}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$ y $-\text{CONR}^9\text{R}^8$;

R^7 , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , $-\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-\text{CO}_2-\text{alquilen } C_{1-4}-\text{arilo}$;

10 R^8 , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: $-(\text{CH}_2)_n-\text{carbociclo } C_{3-10}$ y $-(\text{CH}_2)_n-\text{heterociclo}$ de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NH, $\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})$, O y $\text{S}(\text{O})_p$; en donde dicho carbociclo y

15 heterociclo están sustituidos opcionalmente con =O;

R^9 , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-4} ;

R^{10} , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H y F;

20 R^f , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: $-(\text{CH}_2)_n-\text{cicloalquilo } C_{3-6}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{fenilo}$ y $-(\text{CH}_2)_n-\text{heterociclo}$ de 5 a 6 miembros; en donde cada resto de anillo está sustituido con 0-2 R^g ;

R^g está seleccionado, de modo independiente de cada

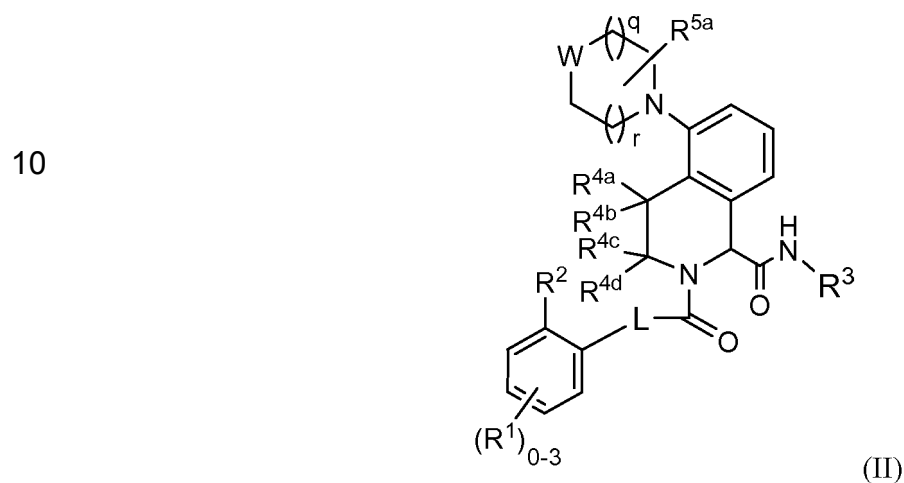
25 aparición, del grupo que consiste en: =O, halo, alquilo C_{1-4} ,

OH, alcoxi C₁₋₄ y NHCO(alquilo C₁₋₄);

n, en cada aparición, está seleccionado de 0, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada aparición, está seleccionado de 0, 1 y 2.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque tiene la fórmula (II):



o uno de sus enantiómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

W está seleccionado del grupo que consiste en CR^{5b}R^{5c}, O, S(O)_p y NR⁶;

20 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en: H, F y alquilo C₁₋₄;

R^{5a} está seleccionado del grupo que consiste en: H y =O;

25 R^{5b} y R^{5c} están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en: H, halo, alquilo

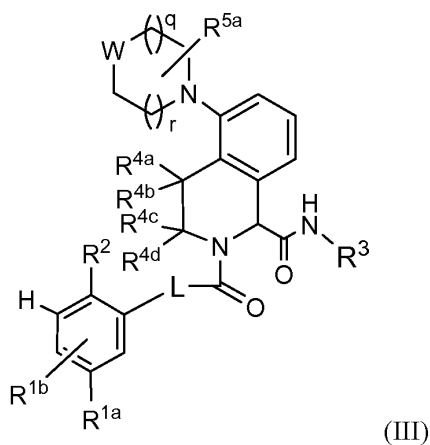
C_{1-4} , OH, CN, NH_2 , $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4} , $-OCO\text{-alquilo } C_{1-4}$,
 $-O\text{-alquilen } C_{1-4}\text{-}N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-O\text{-alquilen } C_{1-4}\text{-}O(\text{alquilo } C_{1-4})$,
 $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CONH_2$, $-CONR^9(\text{alquilo } C_{1-4})$,
 $-CON(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, R^8 , $-OR^8$, $-COR^8$ y $-CO_2R^8$;

opcionalmente, R^{5b} y R^{5c} junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NR^6 , O y $S(O)_p$; en donde dicho heterociclo no está sustituido o está sustituido con =O;

q , en cada aparición, está seleccionado de 0, 1 y 2; y

r , en cada aparición, está seleccionado de 0, 1 y 2.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque tiene la fórmula (III):



o uno de sus enantiómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

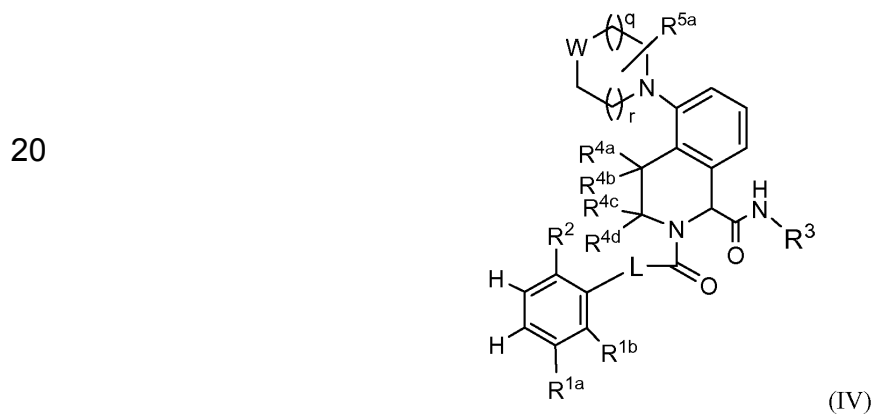
R^{1a} está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2} y metoxi;

5 R^{1b} está seleccionado del grupo que consiste en: H y halo;

R^2 está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en: H, F, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-OCHF_2$, $-CO$ (alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-COOH$, triazol
10 sustituido con R^{2a} y tetrazol sustituido con R^{2a} ;

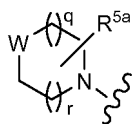
R^3 está seleccionado del grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a} , heterociclo sustituido con 1-2 R^{3a} ; en donde dicho heterociclo está seleccionado del grupo que consiste
15 en: piperidinilo, piridilo, indolilo e indazolilo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque tiene la fórmula (IV):

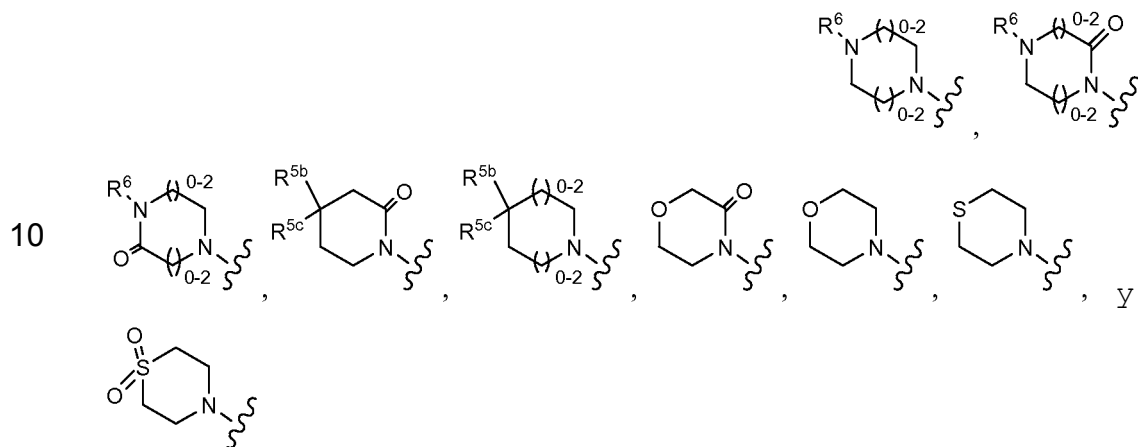


25 o sus estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos

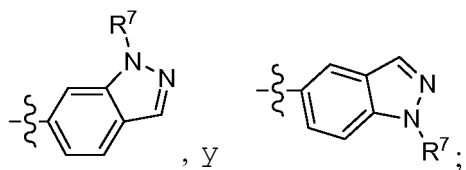
farmacéuticamente aceptables, dentro del alcance del cuarto aspecto, en donde:



5 está seleccionado del grupo que consiste en:



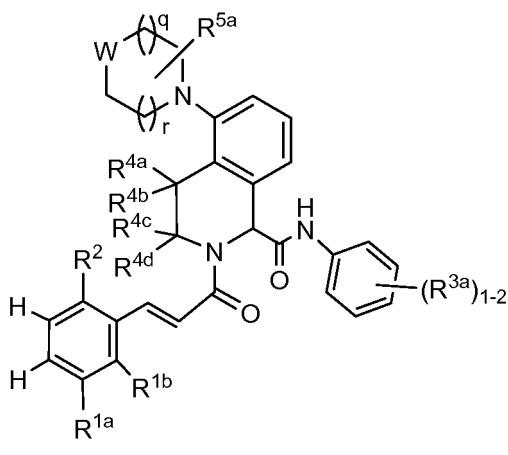
15 R^3 está seleccionado del grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} , piridilo sustituido con 1-2 R^{3a} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a} ,



20 R^7 está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-4} .

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque tiene la fórmula (V):

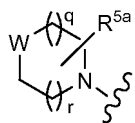
5



o uno de sus enantiómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

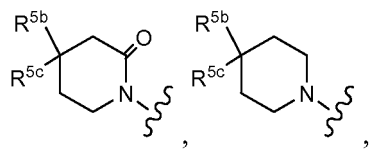
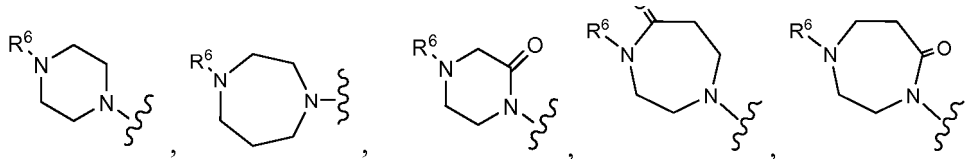
10

R^3 está seleccionado del grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} y piridilo sustituido con 1-2 R^{3a} ;

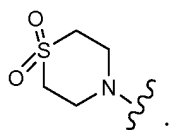
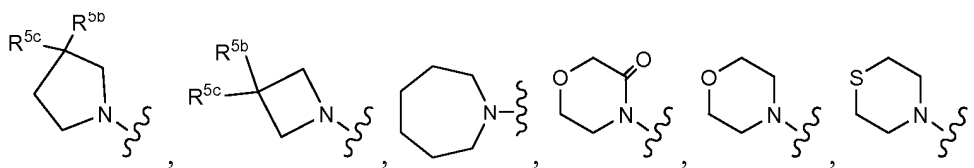


está seleccionado del grupo que consiste en:

15



20



25

y

R^{3a} , en cada aparición, está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} , OH, alcoxi C_{1-4} , CN, NH_2 , $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO_2(CH_2)_{1-2}O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO_2(CH_2)_{1-2}CON(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-CONH_2$, $CONH(\text{alquilo } C_{1-4})$,
 5 $-CON(\text{alquilo } C_{1-4})_2$; , $-NHCO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, R^8 , $-CONHR^8$ y $-CO_2R^8$;

R^{5b} y R^{5c} están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , OH, CN, NH_2 , $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4} , $-OCO\text{-alquilo } C_{1-4}$,
 10 CO_2H , $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CONH_2$, $-CONR^9(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CON(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, R^8 , $-OR^8$, $-COR^8$ y $-CO_2R^8$;

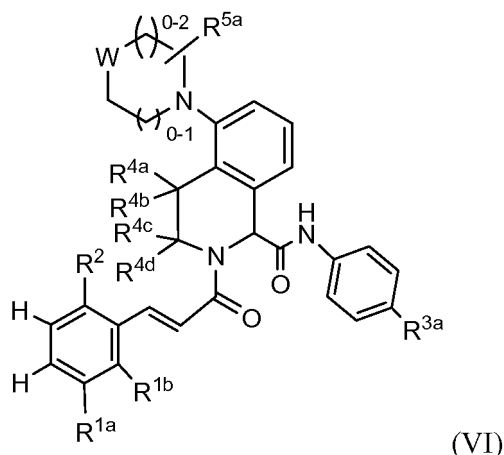
opcionalmente, R^{5b} y R^{5c} junto con el átomo de carbono al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene átomos de carbono
 15 y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, NR^6 , O y $S(O)_p$; en donde dicho heterociclo no está sustituido o está sustituido con $=O$; y

R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO\text{-alquilen } C_{1-4}\text{-}N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-CONH_2$, $-(CH_2)_2N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$,
 20 $-CONH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CONH\text{-alquilen } C_{1-4}\text{-}O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CONH\text{-alquilen } C_{1-4}\text{-}N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-CONH\text{-alquilen } C_{1-4}\text{-}CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CONH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CON(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, R^8 , $-COR^8$ y $-CO_2R^8$.

25 7. El compuesto de conformidad con la

reivindicación 6, caracterizado porque tiene la fórmula (VI):

5



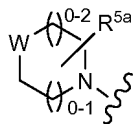
o uno de sus enantiómeros, tautómeros, sales
10 farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^{1b} está seleccionado, de modo independiente, del
grupo que consiste en: H y F;

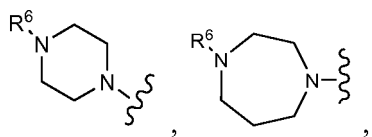
R^{3a} está seleccionado del grupo que consiste en: H,
halo, CN, CO_2H , $-\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{alquilo } C_{1-4})$,
15 $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{CON}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{CO}_2(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{Ph}$ y $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{1-2}\text{triazol}$.

8. El compuesto de conformidad con la
reivindicación 7, caracterizado porque:

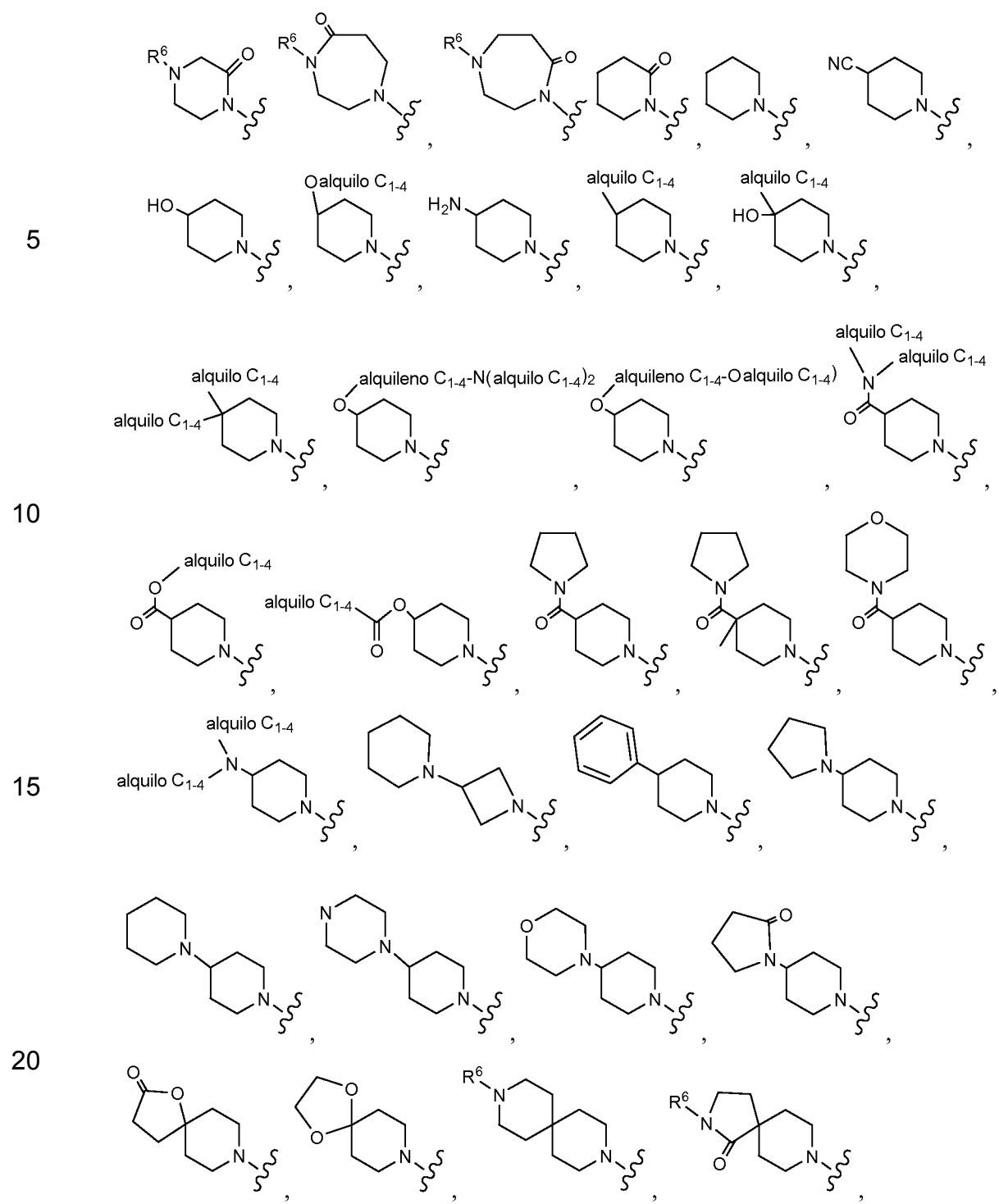
20

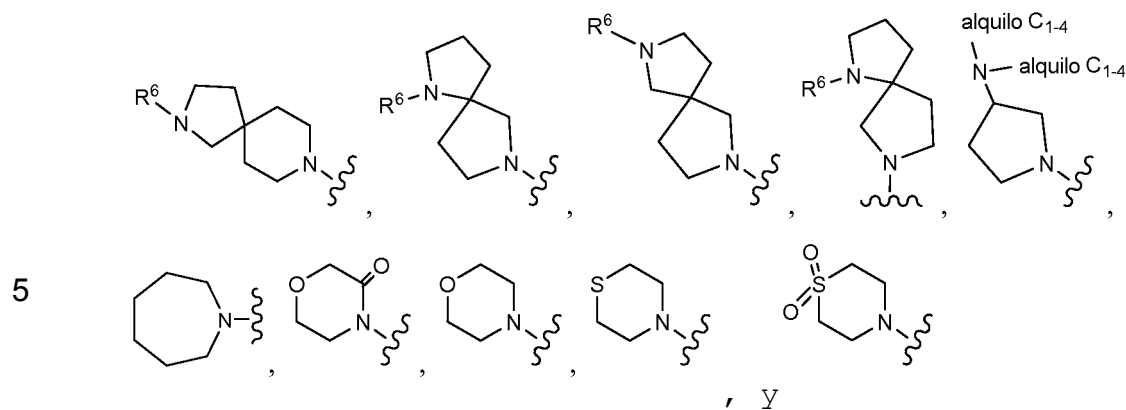


está seleccionado del grupo que consiste en:



25

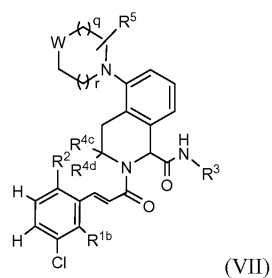




R^{3a} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en: H, F, Cl, CN, CO_2H , $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CO}_2(i\text{-Pr})$, $-\text{CO}_2(t\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(n\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(i\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{Me})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{fenilo})$, $-\text{CO}_2(\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-6})$ y $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{-triazol}$; y

R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH-alquilen } \text{C}_{1-4}\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH-alquilen } \text{C}_{1-4}\text{-N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONH-alquilen } \text{C}_{1-4}\text{-CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ y $-\text{CO}_2\text{-alquilen } \text{C}_{1-4}\text{-Ph}$.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque tiene la fórmula (VII):

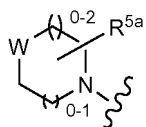


o uno de sus enantiómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^{1b} está seleccionado del grupo que consiste en: H

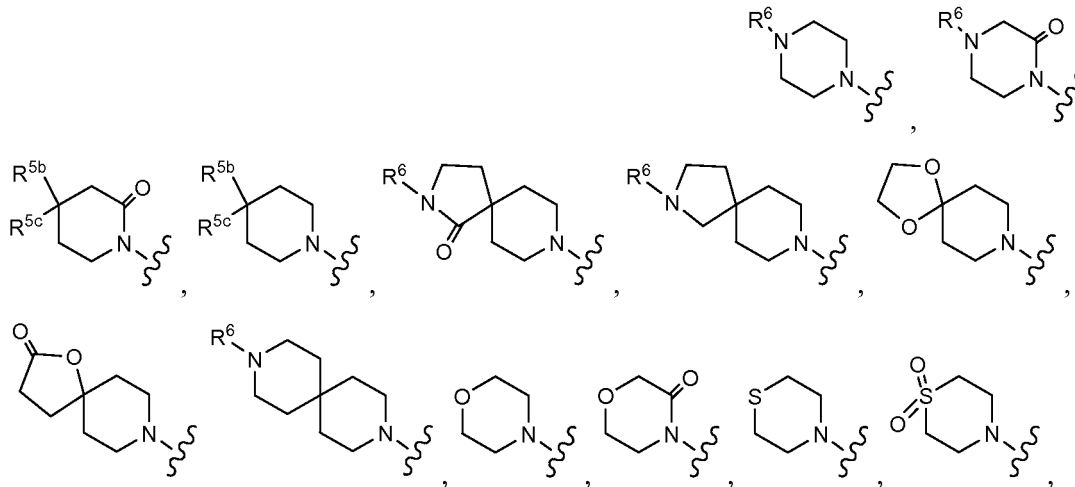
y F;

5

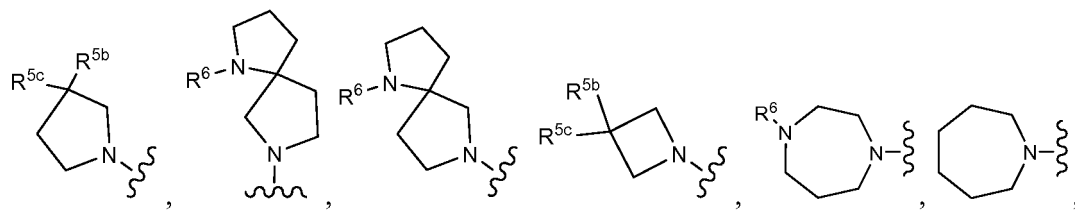


está seleccionado del grupo que consiste en:

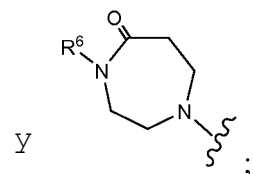
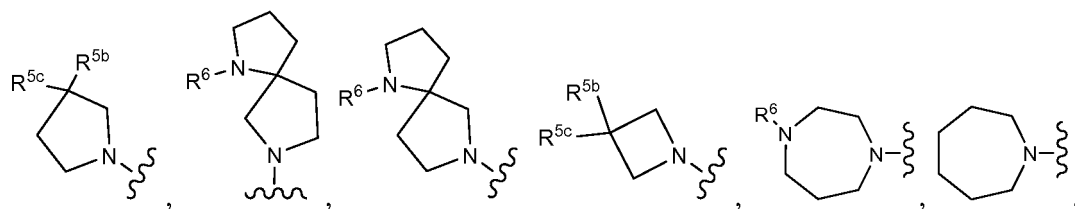
10



15



20

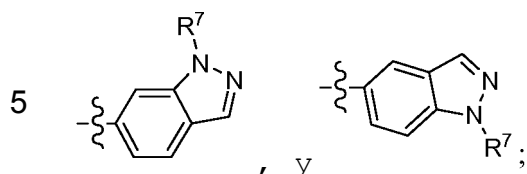


25

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en: H,

F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃ y tetrazol;

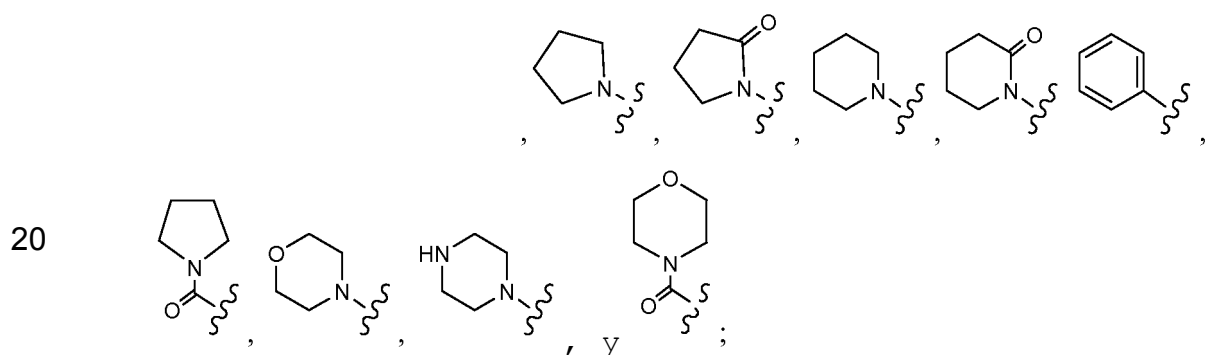
R³ está seleccionado del grupo que consiste en:
fenilo sustituido con 1-2 R^{3a}, ciclohexilo,



R^{3a} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en: H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(i-Pr), -CO₂(t-Bu), -CO₂(n-Bu), -CO₂(i-Bu), -
10 CO₂(CH₂)₂OMe, -CO₂CH₂CON(Me)₂, -NHCO₂Me, -CO₂(CH₂)₂-triazol y -CO₂(ciclopentilo);

R^{4c} y R^{4d} están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en: H y Me;

R^{5b} y R^{5c} están seleccionados, de modo independiente
15 entre sí, de: H, F, Me, Et, i-propilo, CN, OH, -OMe, -CO₂Me, -CO₂Et, -CON(Me)₂, NH₂, -N(Me)₂, -O(CH₂)N(Me)₂, -O(CH₂)OMe,



R⁶ está seleccionado del grupo que consiste en: H, Me, -CO₂Me, -CO₂(t-butilo), -COMe, -CONHMe, -CONH(CH₂)₂CO₂Et,
25 CONH(CH₂)₂N(Me)₂, -CO₂CH₂Ph, -(CH₂)₂N(Me)₂ y -CH₂Ph;

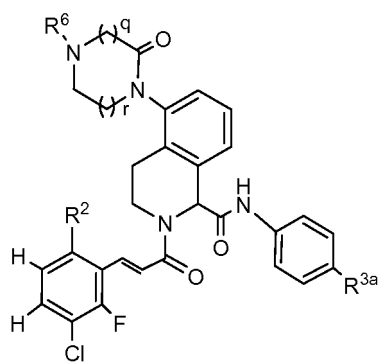
R^7 está seleccionado del grupo que consiste en: H y Me;

q , en cada aparición, está seleccionado de 0, 1 y 2; y

5 r , en cada aparición, está seleccionado de 0, 1 y 2.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque tiene la fórmula (VIII):

10



15

(VIII)

o uno de sus enantiómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en: H, F, CN, COMe, OH, OMe, OCHF₂, CHF₂, CF₃ y tetrazol;

20

R^{3a} está seleccionado del grupo que consiste en: H, F, Cl, CN, CO₂H, -CH₂CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(*i*-Pr), -CO₂(*t*-Bu), -CO₂(*n*-Bu), -CO₂(*i*-Bu), - y NHCO₂Me;

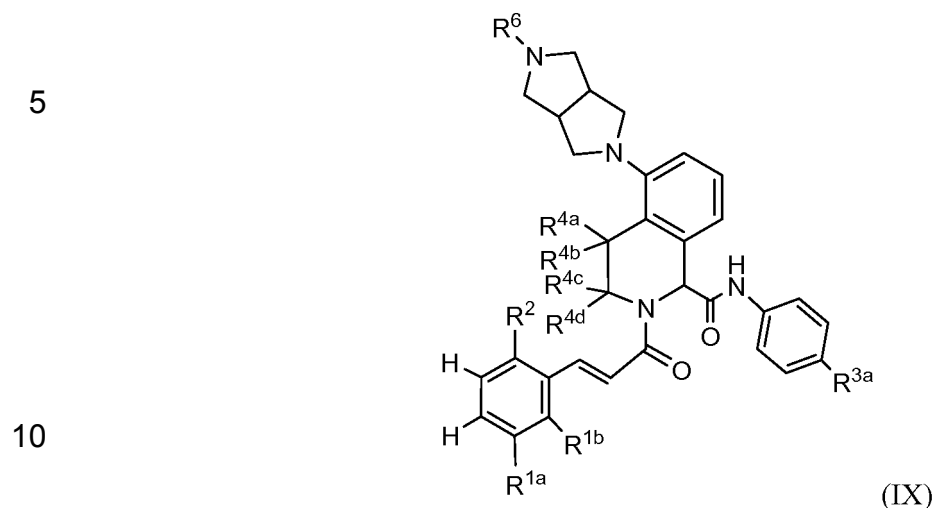
R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, Me, -CO₂Me, -CO₂(*t*-butilo), -COMe y -CONHMe;

25

q es 1 ó 2; y

r es 1 ó 2.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula (IX):



o uno de sus enantiómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

15 R^{1a} está seleccionado del grupo que consiste en: H, Cl, alquilo C_{1-2} y metoxi;

R^{1b} está seleccionado del grupo que consiste en: H y F;

20 R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , $-CO(\text{alquilo } C_{1-4})$, CO_2H , $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO(CH_2)_{0-2}NH(\text{alquilo } C_{1-4})$ y $-CO(CH_2)_{0-2}N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$; y

R^{3a} está seleccionado del grupo que consiste en: H, F, Cl, CN, CO_2H , $-CO_2Et$ y $-CO_2(t-Bu)$.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

25 el anillo B es heteroarilo o heterociclo en puente,

cada uno de los cuales contiene átomos de carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, NH, O y S(O)_p y cada uno sustituido con 1-3 R⁵;

R² está seleccionado del grupo que consiste en: H,
 5 F, CN, -CO(alquilo C₁₋₄), OH, -O(alquilo C₁₋₄), -OCHF₂, -CHF₂,
 -CF₃, triazol y tetrazol, en donde dicho triazol y tetrazol
 están sustituidos con 0-2 R^{2a}; y

R⁵, en cada aparición, está seleccionado del grupo
 que consiste en: H, =O, halo, alquilo C₁₋₄, OH, CN, NH₂, -
 10 N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂,
 -CONR⁹(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, R⁸ y -COR⁸.

13. Una composición farmacéutica, caracterizada
 porque comprende: un portador farmacéuticamente aceptable y
 una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de
 15 conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

14. Un método de tratamiento de un trastorno
 tromboembólico o inflamatorio, caracterizado porque
 comprende: la administración a un paciente que lo necesita de
 una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de
 20 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una de
 sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

15. El método de tratamiento de un trastorno
 tromboembólico de conformidad con la reivindicación 14,
 caracterizado porque el trastorno tromboembólico está
 25 seleccionado del grupo que consiste en trastornos

tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón.

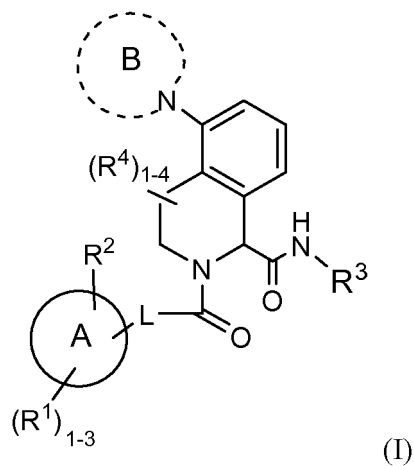
16. El método de tratamiento de un trastorno
5 tromboembólico de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el trastorno tromboembólico está seleccionado de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación atrial, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica,
10 ataque isquémico transitorio, ataque apopléjico, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia
15 pulmonar y trombosis resultante de (a) válvulas prostéticas u otros implantes, (b) catéteres permanentes, (c) stents, (d) bypass cardiopulmonar, (e) hemodiálisis o (f) otros procedimientos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve trombosis.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I):

5

10



15

o sus estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, en donde todas las variables son como se definen en la presente. Estos compuestos son inhibidores del factor XIa y/o calicreína plasmática que se pueden usar como medicamentos.

FIG. 1

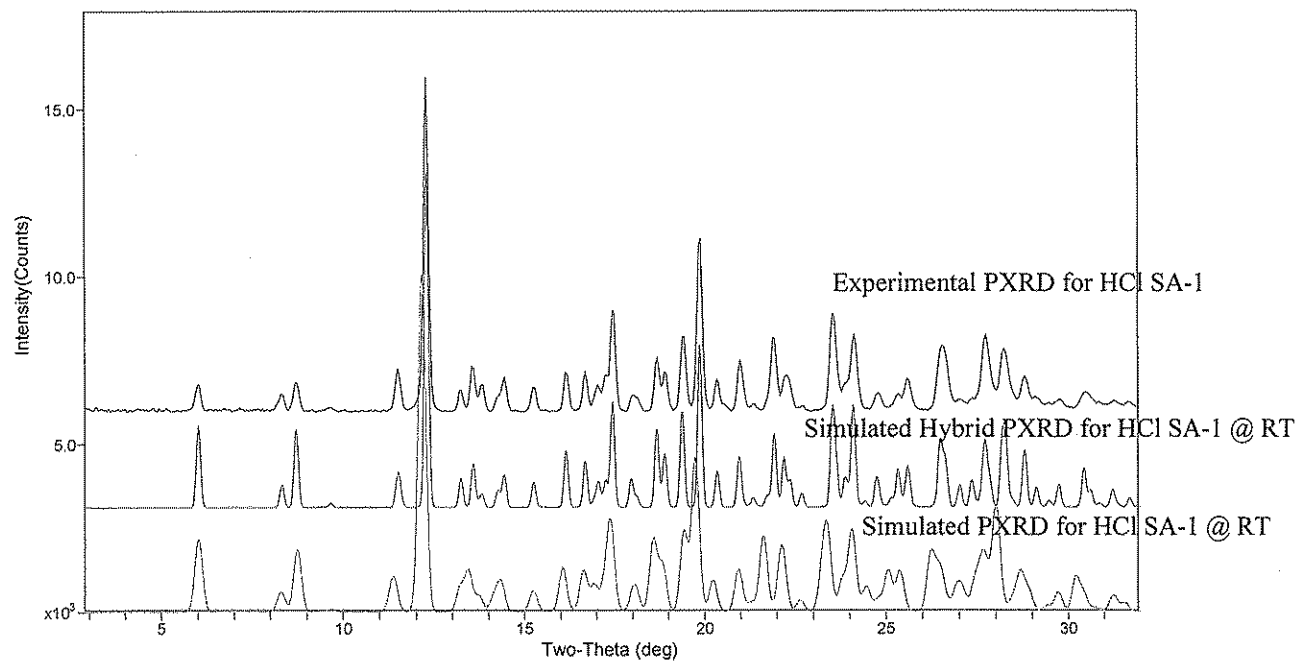


FIG. 2

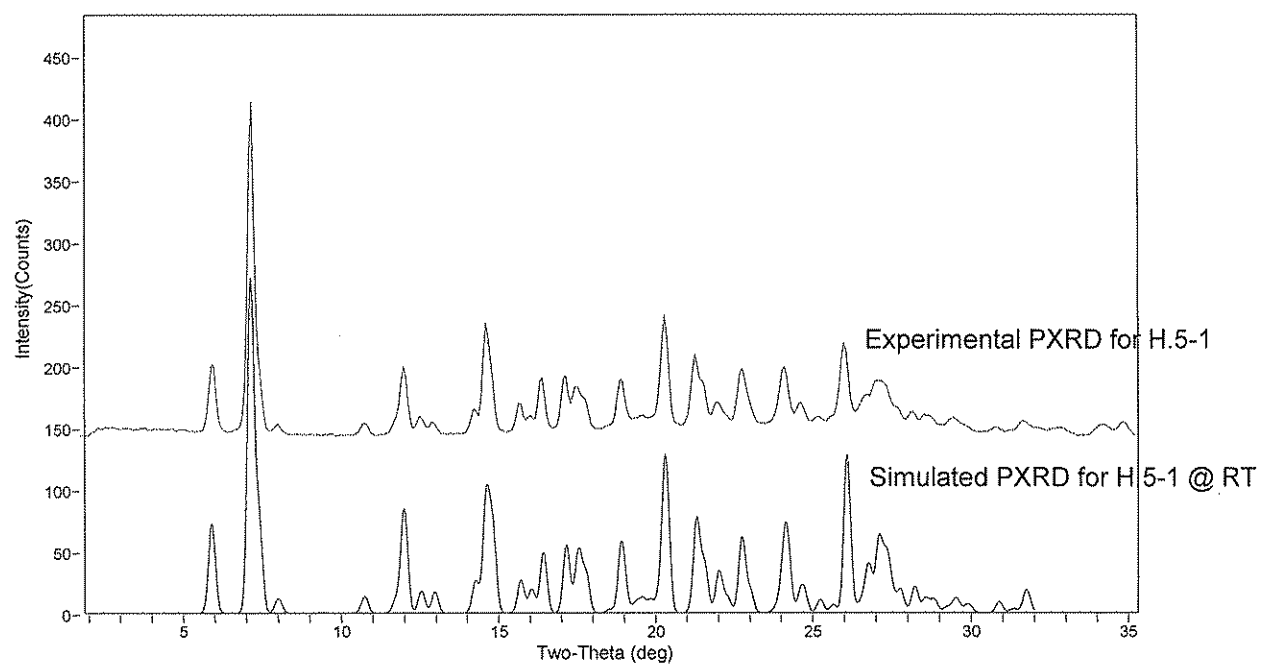


FIG. 3

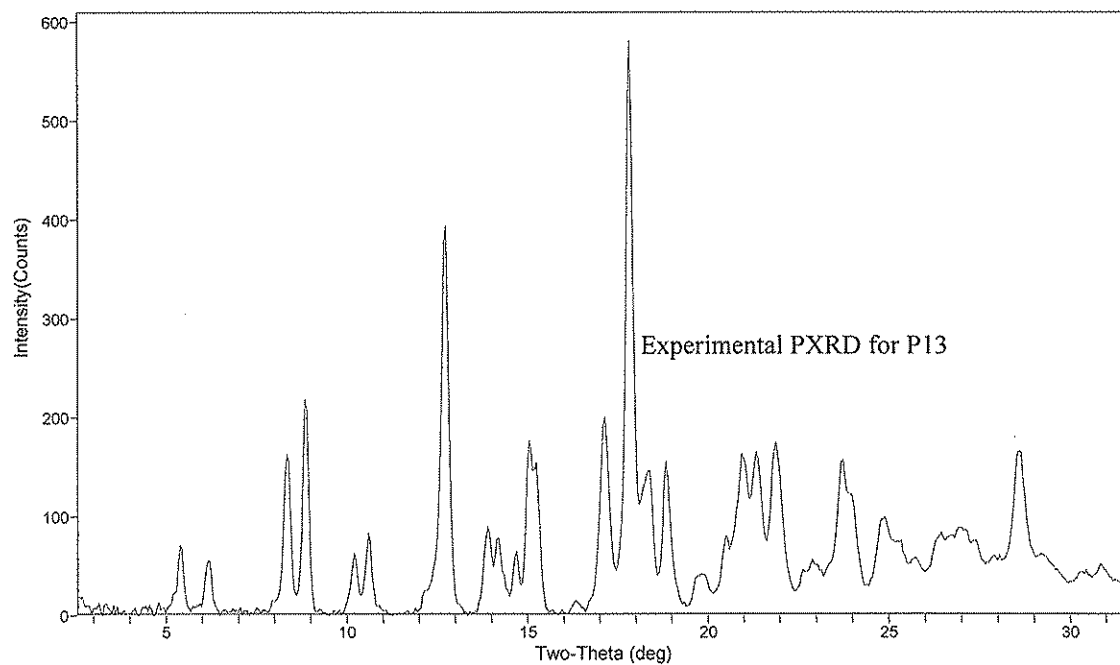
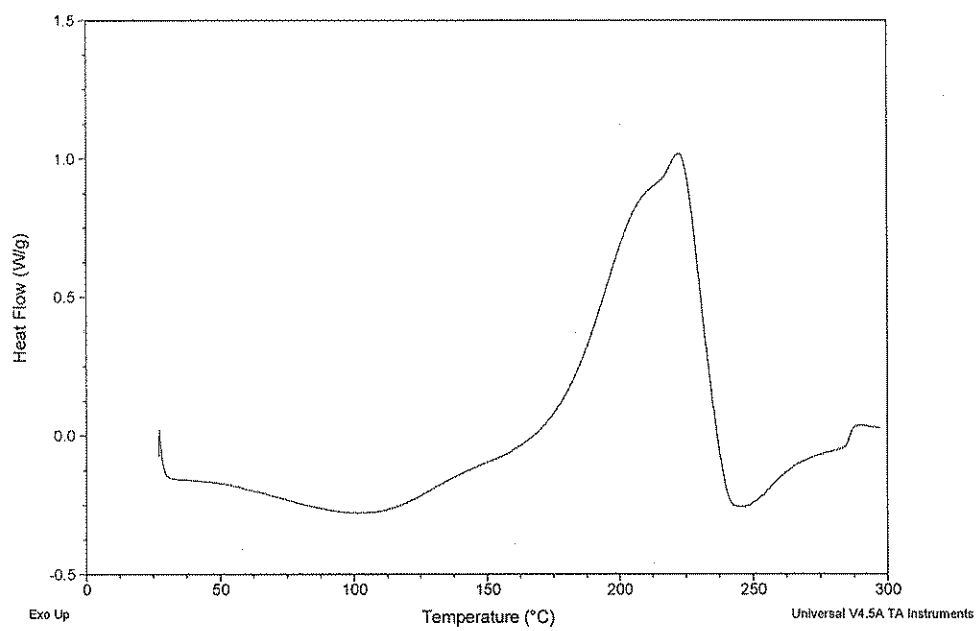
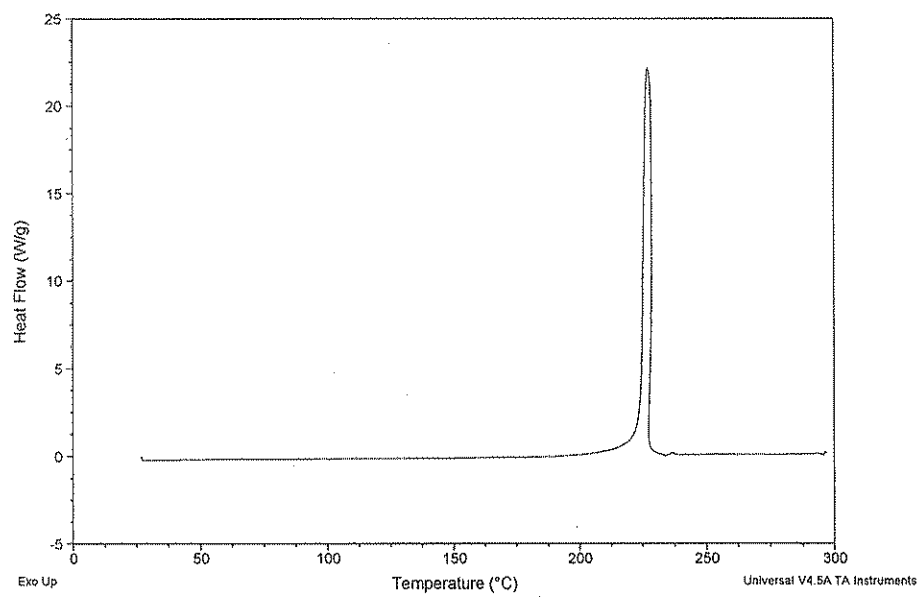


FIG. 4



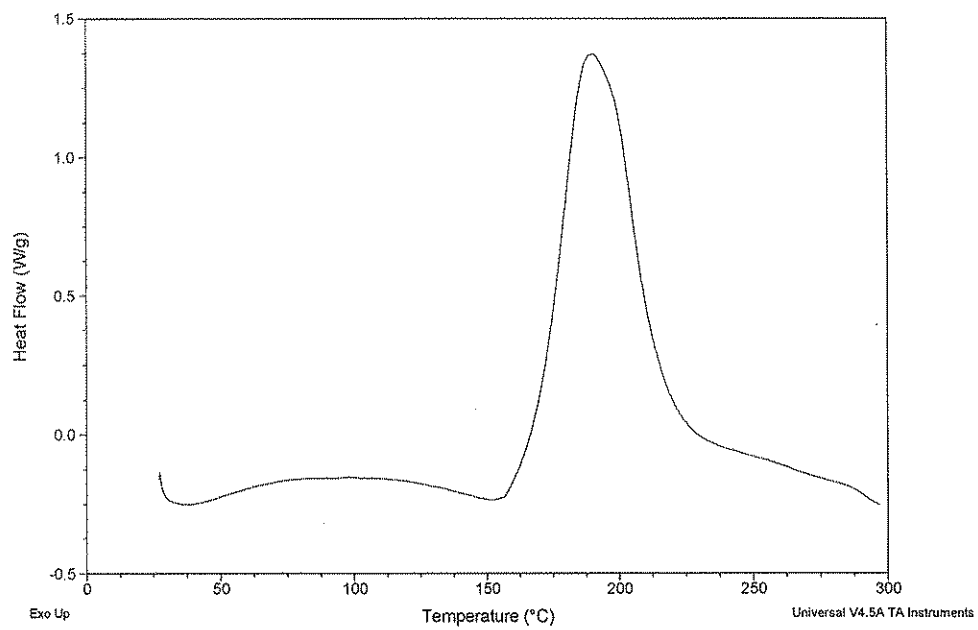
5/11

FIG. 5



6/11

FIG. 6



7/11

FIG. 7

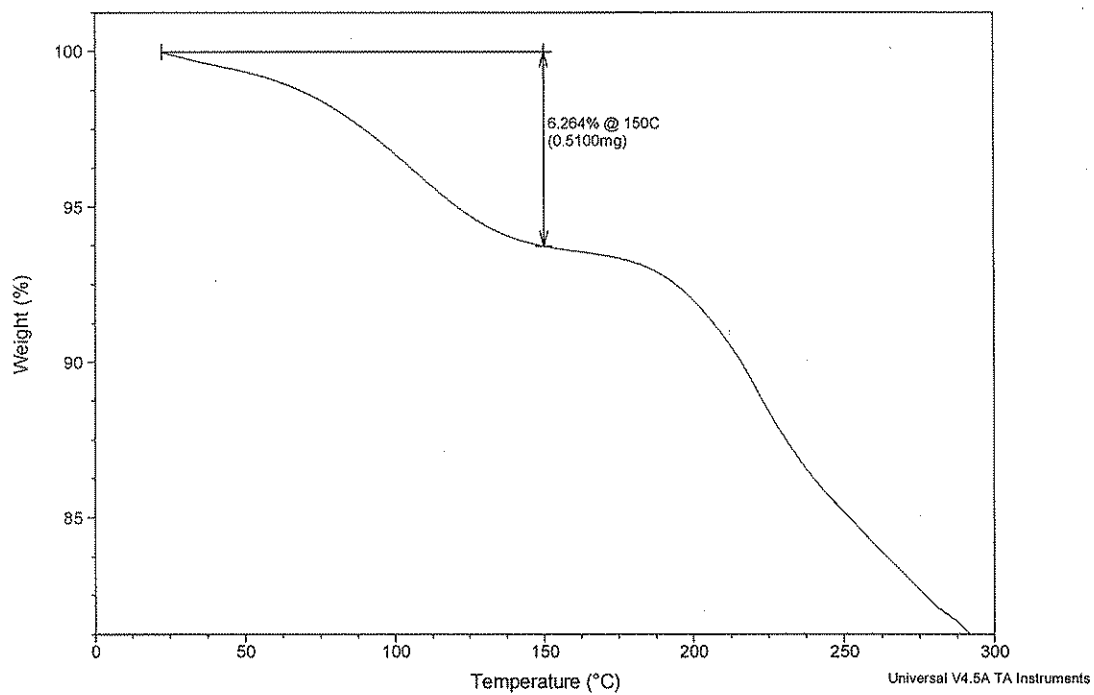
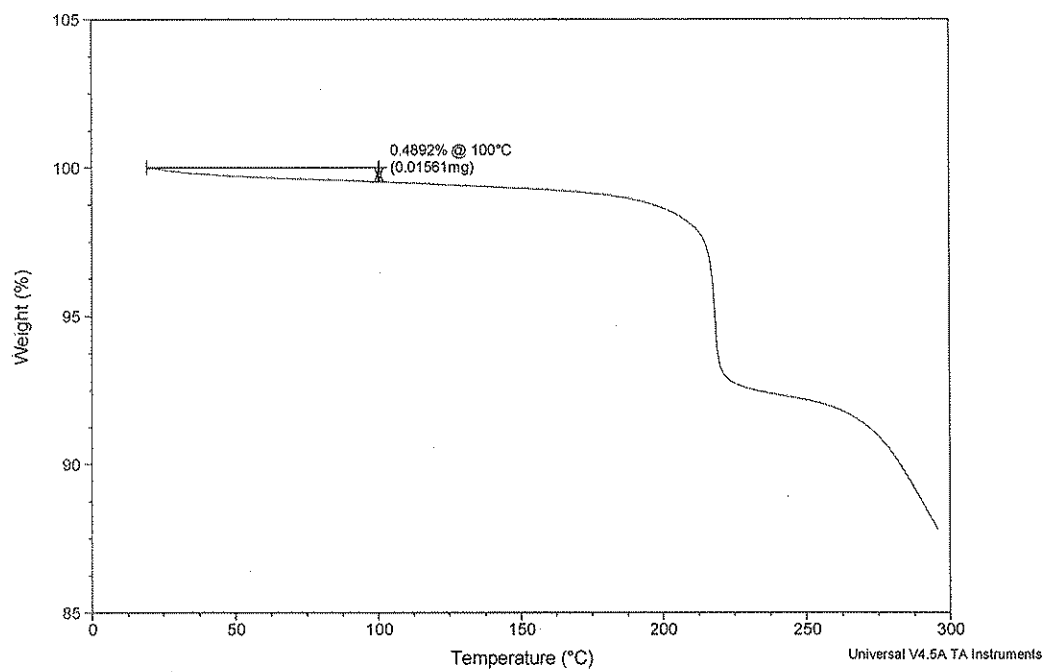
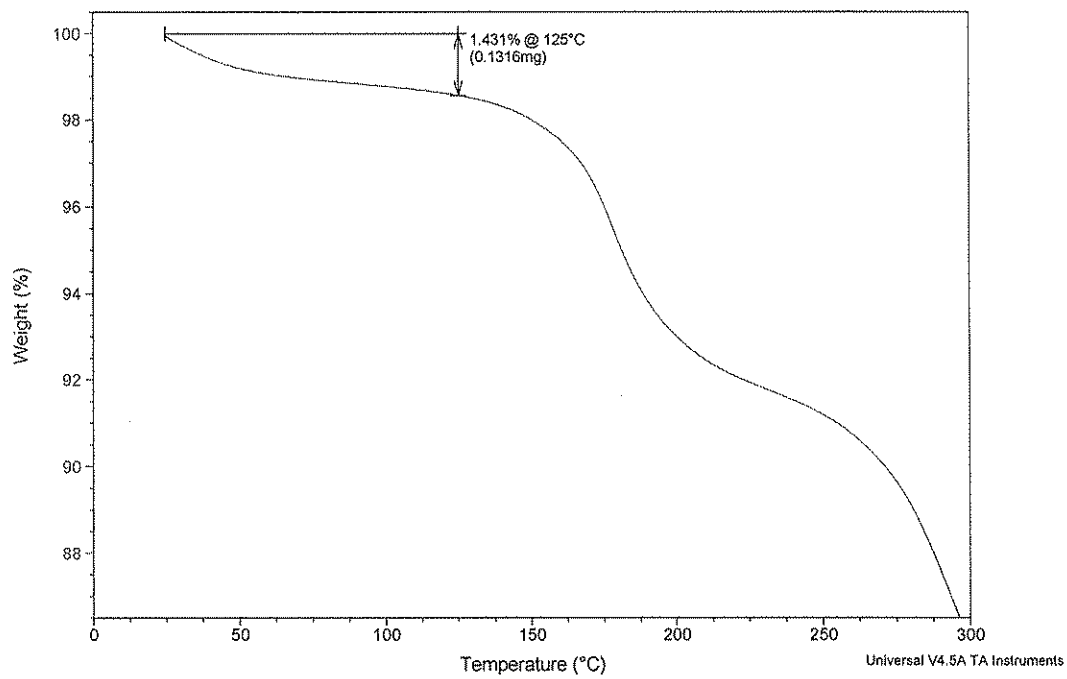


FIG. 8



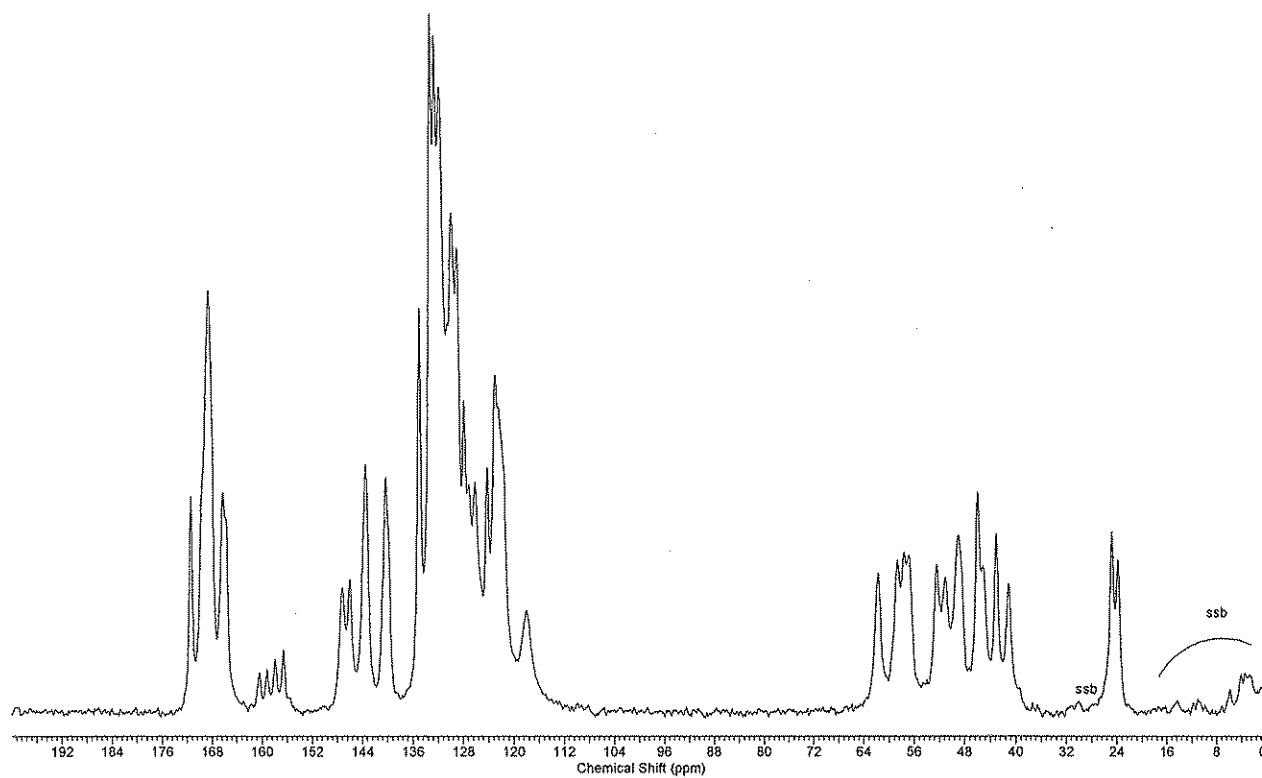
9/11

FIG. 9



10/11

FIG. 10



11/11

FIG. 11

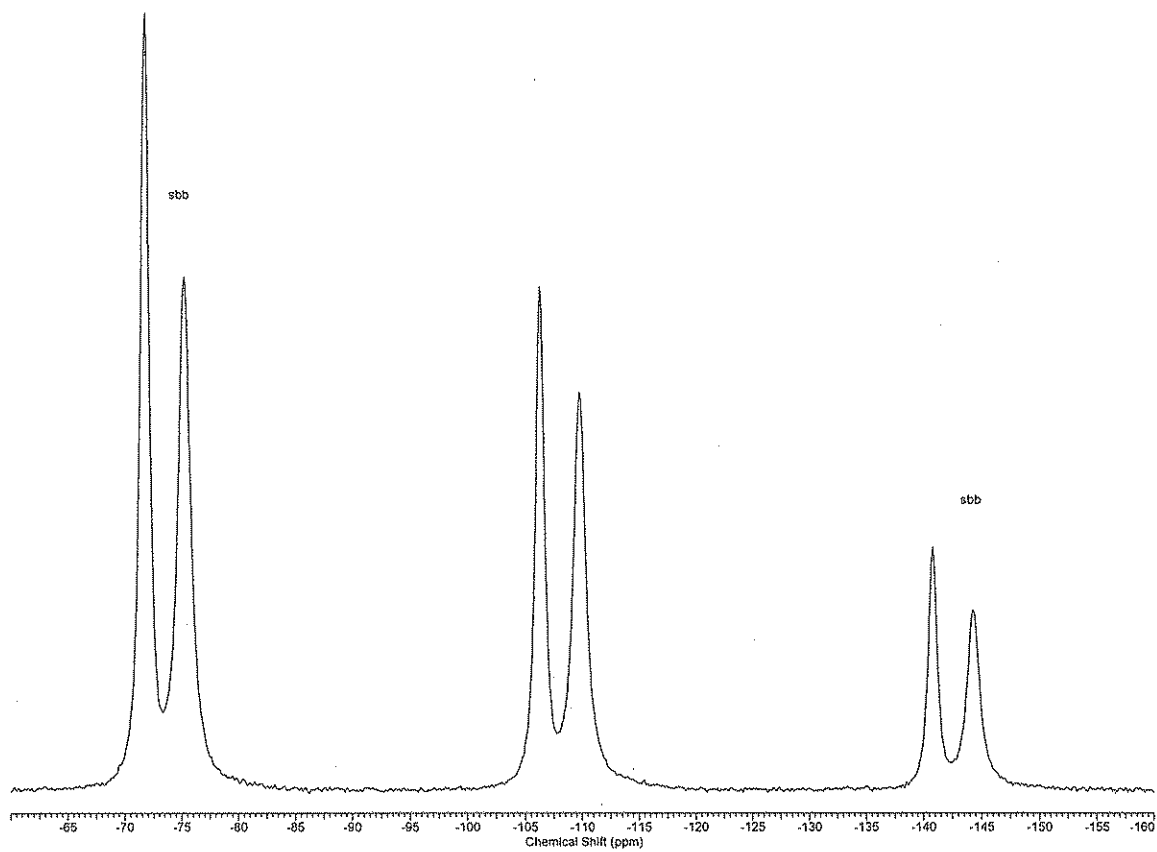


FIG. 1

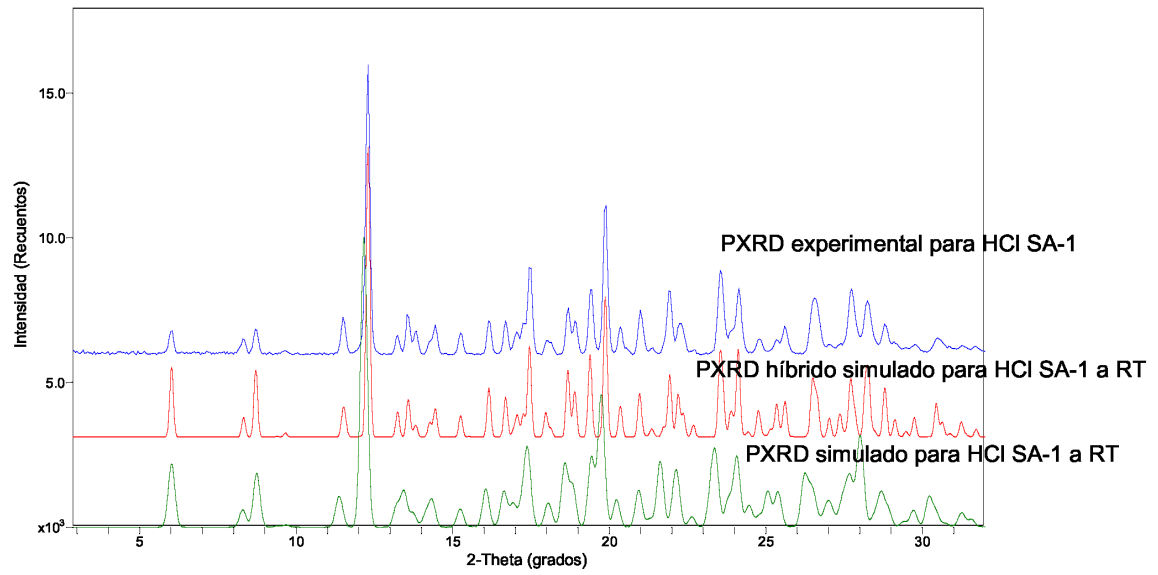
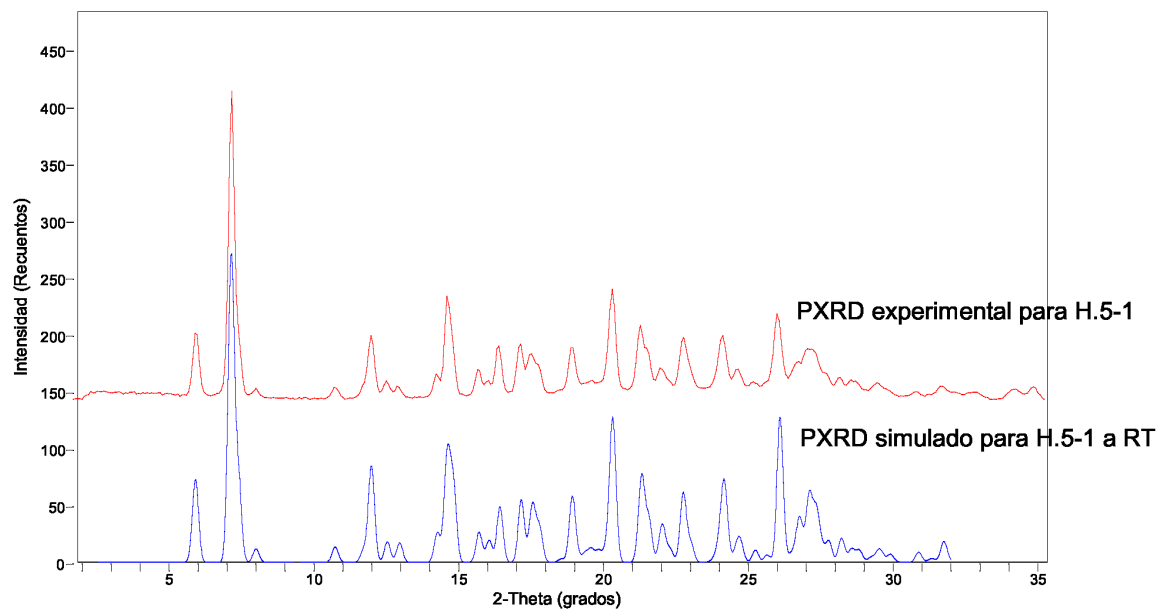


FIG. 2

3/11

FIG. 3

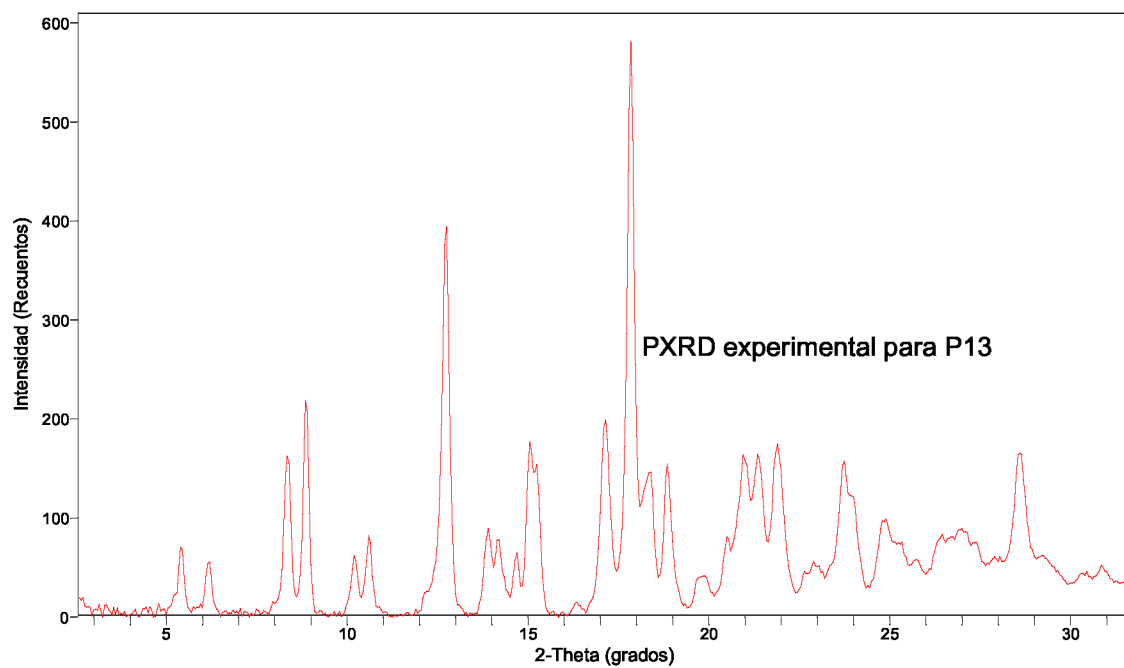


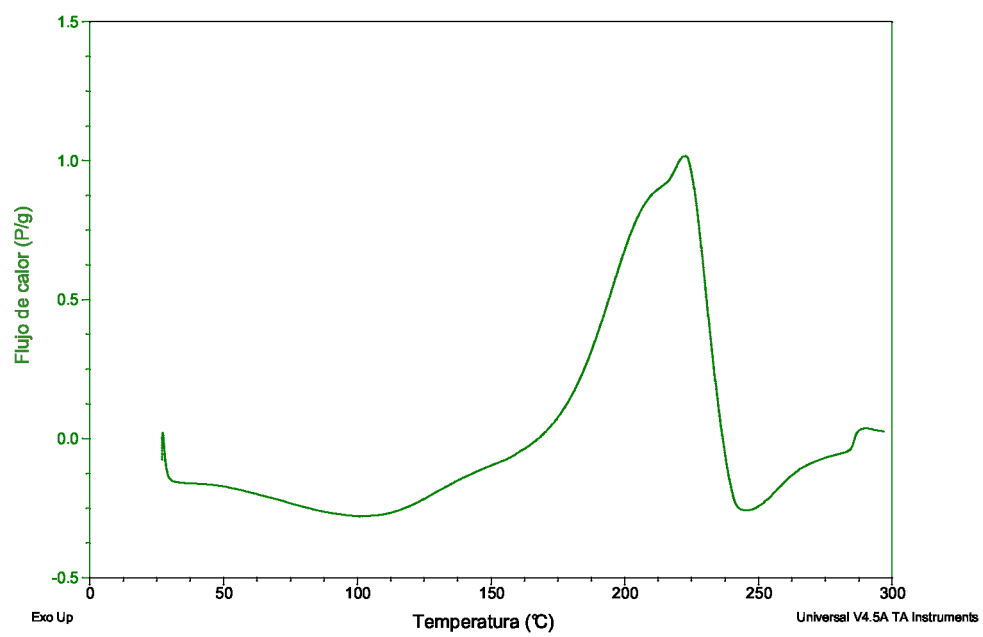
FIG. 4

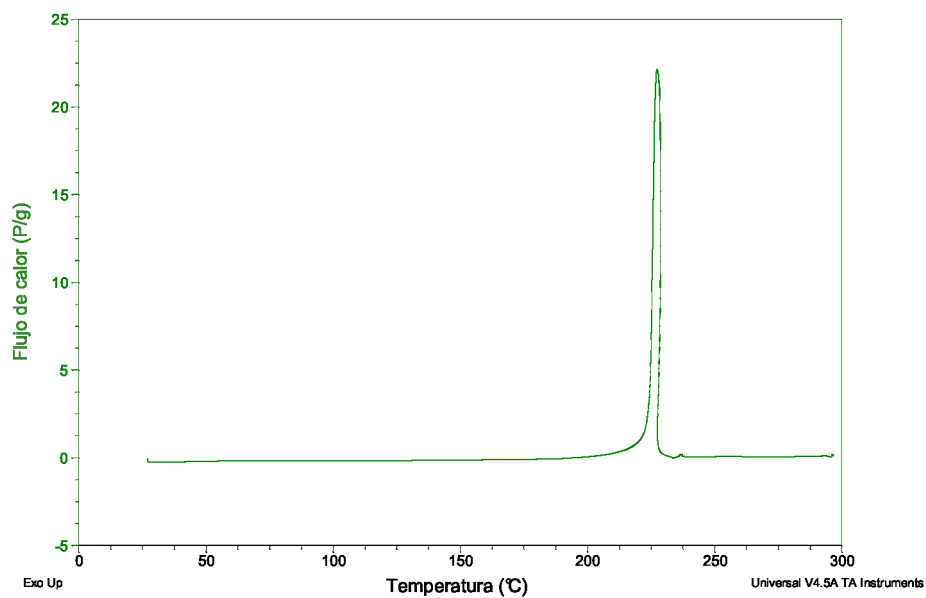
FIG. 5

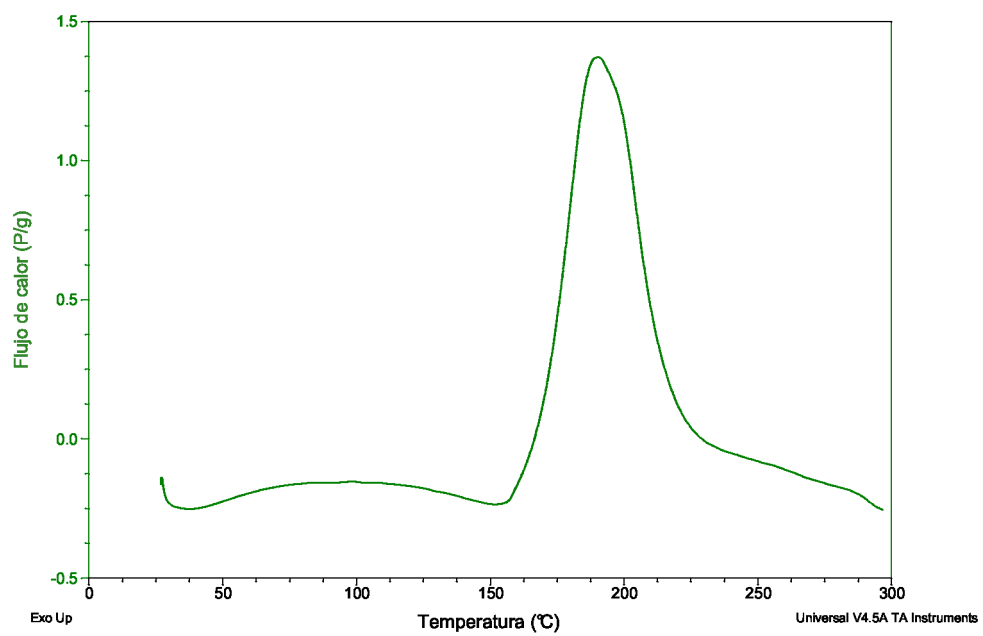
FIG. 6

FIG. 7

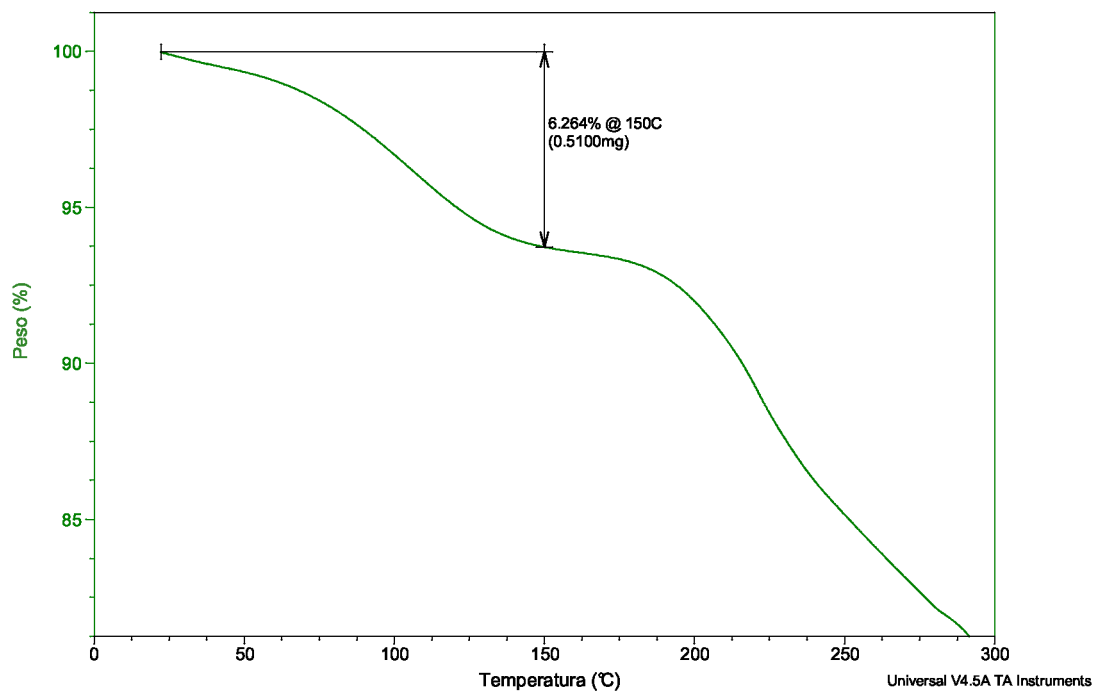


FIG. 8

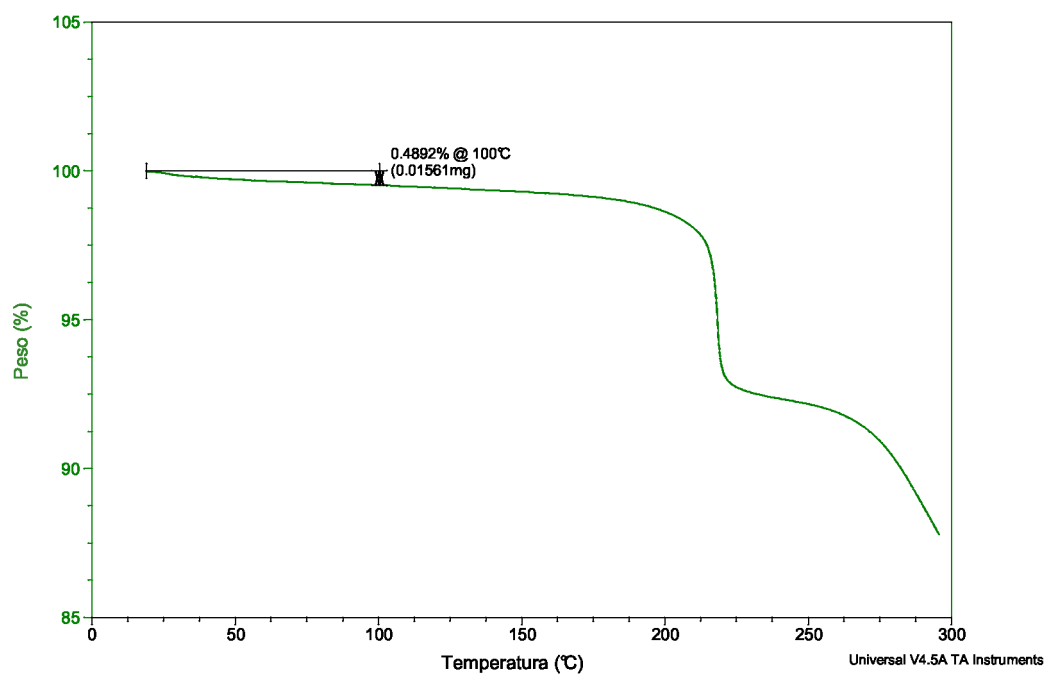
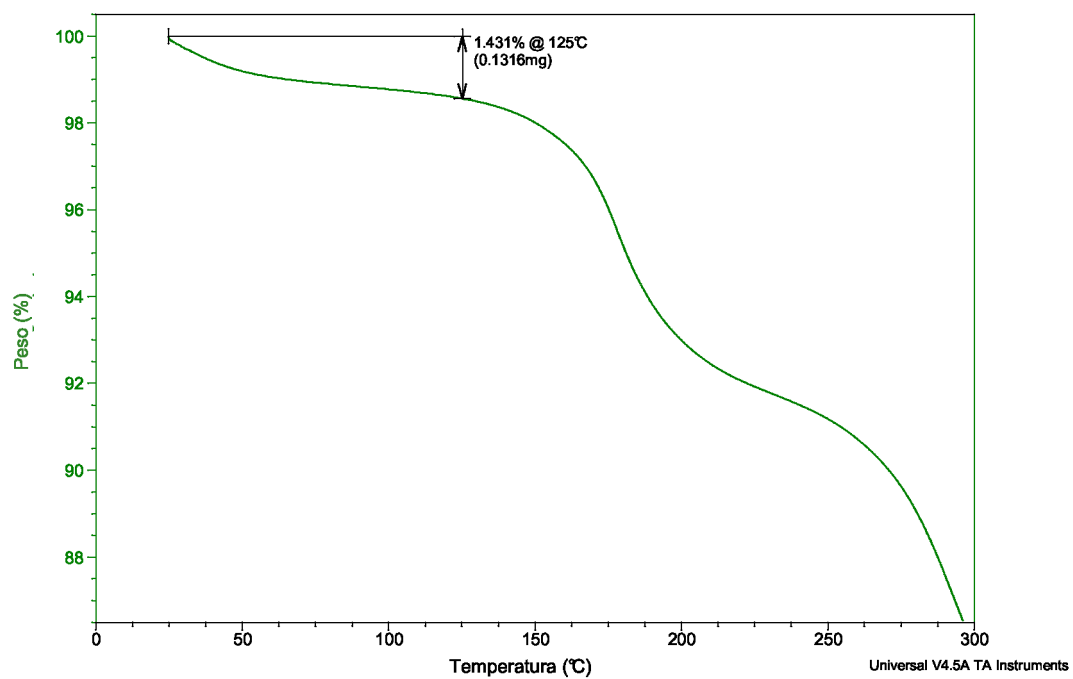


FIG. 9

10/11

FIG. 10

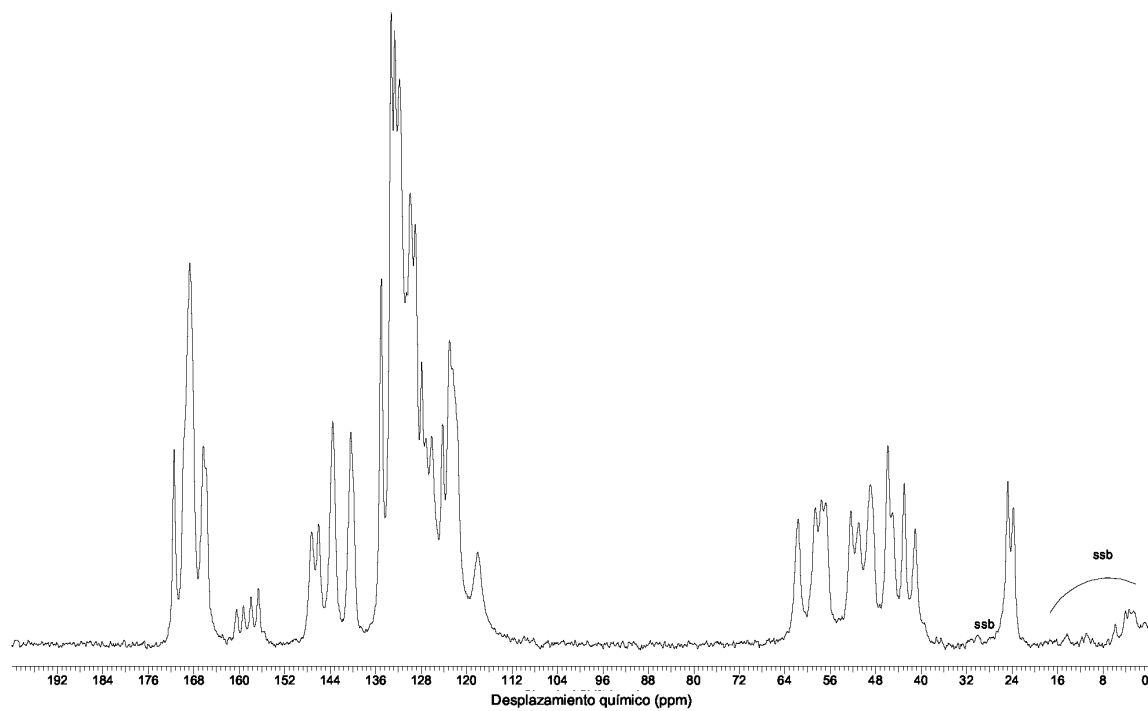
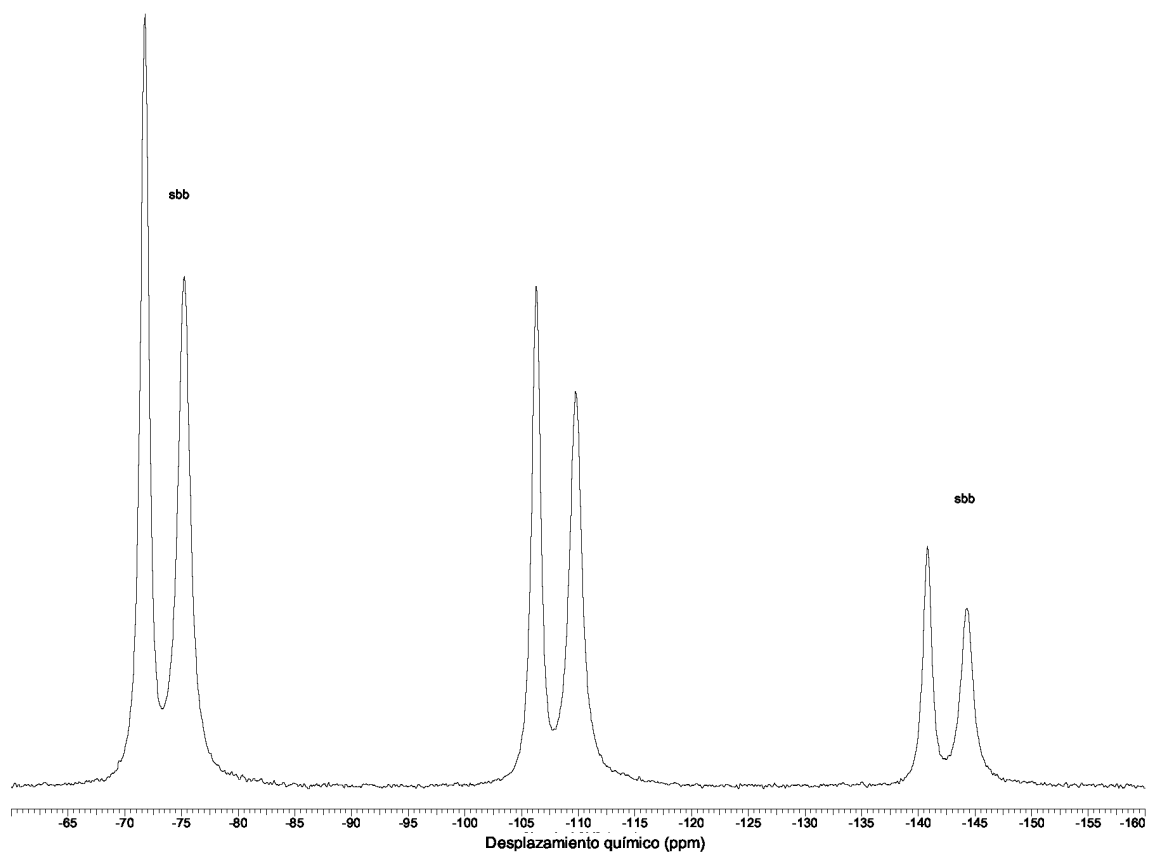


FIG. 11

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN
3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

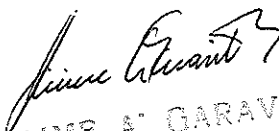
CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
6. EL 28 DE JUNIO DE 2007
7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. N° A295716
9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)
10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)


JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
SEG. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

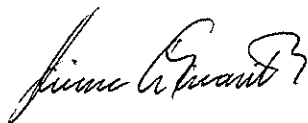
Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

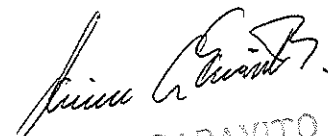
[Aparece sello realzado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.



Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 82106



JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
2da. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SALLY B HANSEN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A295716
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

4442658-1

PATENT & MARKETING

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, ColombiaNIT: 880.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bskenet.com**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned.

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 30 day of May of 2007

Signature of the person issuing the Power

Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel**PODER DE ABOGADO**

La abajo firmada,

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Name of the person issuing the power
Anastasia P. Winslow
of legal age and domiciled in
Princeton, NJ USA
Address, city, state, country

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as
Senior Patent Counsel
Position of the person issuing the Power

of the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

4. That the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

having its home office in

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)

- Certification executed by Sr. Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company on April 7, 2007
- Amended and Restated Certificate of Incorporation of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

Notary Public
Sally B. Hansen
SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

1. Que Anastasia P. Winslow

mayor y domiciliado en Princeton, NJ
Estados Unidos de América

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Abogados de Patentes Senior
de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

4. Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB
COMPANY**

con sede en

Route 206 and Province Line Road, Princeton,
New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario Público