MACROCICLOS CON GRUPOS P2' HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES DEL FACTOR XIA

Campo de la Invención

En general, la presente invención se refiere a compuestos macrocíclicos novedosos y análogos de estos, que son inhibidores del factor XIa o inhibidores duales del factor XIa y de la calicreína plasmática, composiciones que los contienen y sus métodos de uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos tromboembólicos o para el tratamiento de la permeabilidad vascular retinaria asociada a la retinopatía diabética y al edema macular diabético.

Antecedentes de la Invención

Las enfermedades tromboembólicas siguen siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados, a pesar de la disponibilidad de anticoagulantes, tales como warfarina (COUMADIN®), heparina, heparinas de bajo peso molecular (LMWH), pentasacáridos sintéticos e inhibidores plaquetarios, tales como aspirina y clopidogrel (PLAVIX®). El anticoagulante oral warfarina inhibe la maduración postranscripcional de los factores de coagulación VII, IX, X y protrombina, y ha demostrado ser eficaz en la trombosis venosa y arterial. Sin embargo, su uso es limitado debido a su índice terapéutico reducido, inicio lento del efecto terapéutico, numerosas interacciones alimenticias y

farmacológicas, y una necesidad de control y ajuste de la dosis. Por ello, se tornó cada vez más importante el descubrimiento y el desarrollo de anticoagulantes orales seguros y eficaces para la prevención y el tratamiento de una amplia gama de trastornos tromboembólicos.

Un enfoque es inhibir la generación de trombina mediante el direccionamiento de la inhibición del factor de coagulación XIa (FXIa). El factor XIa es una serina proteasa plasmática involucrada en la regulación de la coagulación de la sangre, que se inicia ***in vivo*** mediante la fijación del factor tisular (TF) al factor VII (FVII) para generar el factor VIIa (FVIIa). El complejo TF:FVIIa resultante activa el factor IX (FIX) y el factor X (FX) que produce el factor Xa (FXa). El FXa generado cataliza la transformación de la protrombina en pequeñas cantidades de trombina antes de que esta vía se cierre mediante el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Luego, el proceso de coagulación también se propaga a través de la activación de retroalimentación de los factores V, VIII y XI mediante cantidades catalíticas de trombina. (Gailani, D. et al., ***Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.***, 27:2507-2513 (2007).) La aparición resultante de trombina convierte fibrinógeno en fibrina que se polimeriza para formar el marco estructural de un coágulo de sangre, y activa las plaquetas, que son un componente celular clave de la coagulación (Hoffman, M., ***Blood Reviews,*** 17:S1-S5 (2003)).

Por lo tanto, el factor XIa cumple una función clave en la propagación de este bucle de amplificación, y es, de este modo, un objetivo atractivo para la terapia antitrombótica.

Una forma alternativa de inicio de la coagulación funciona cuando la sangre se expone a superficies artificiales. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción de la superficie del factor XII produce un cambio conformacional en la molécula del factor XII, lo que facilita la activación de las moléculas activas proteolíticas del factor XII (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) tiene varias proteínas diana, que incluyen precalicreína plasmática y el factor XI.

La precalicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa tipo tripsina y está presente en el plasma de 35 a 50 µg/ml. La estructura génica es similar a la del factor XI. En general, la secuencia de aminoácidos de calicreína plasmática tiene 58 % de homología con el factor XI. Se cree que la calicreína plasmática cumple una función en varios trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de serpina esterasa C1. Los pacientes con deficiencia genética en el inhibidor de esterasa C1 padecen angioedema hereditario (HAE, por sus siglas en inglés), lo cual provoca hinchazón intermitente de rostro, manos, garganta, tracto gastrointestinal y genitales. Las ampollas que se forman durante los episodios agudos

contienen altos niveles de calicreína plasmática que escinde el cininógeno de alto peso molecular y libera bradicinina; esto provoca una mayor permeabilidad vascular. Se ha demostrado que el tratamiento con un inhibidor de calicreína plasmática de proteína grande es eficaz para el tratar el HAE, al evitar la liberación de bradicinina, que causa una mayor permeabilidad vascular (Lehmann, A., "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery", ***Expert Opin. Biol. Ther.***, 8:1187-1199 (2008)).

El sistema calicreína-cinina plasmática es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente se ha publicado que la calicreína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares retinarias en ratas diabéticas (Clermont, A. et al., "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats", ***Diabetes***, 60:1590-1598 (2011)). Además, la administración del inhibidor de calicreína plasmática ASP-440 mejora la permeabilidad vascular retinaria y las anomalías del flujo sanguíneo retinario en las ratas diabéticas. Por lo tanto, un inhibidor de calicreína plasmática sería de utilidad en el tratamiento para reducir la permeabilidad vascular retinaria asociada a la retinopatía diabética y al edema macular diabético. También se pueden considerar otras

complicaciones de la diabetes, tales como hemorragia cerebral, nefropatía, miocardiopatía y neuropatía, todas las cuales están asociadas a la calicreína plasmática, como dianas para el inhibidor de calicreína plasmática.

Hasta el momento, no se ha aprobado ningún inhibidor de calicreína plasmática sintético de molécula pequeña para uso médico. Los inhibidores de calicreína plasmática de proteína grande conllevan riesgos de reacciones anafilácticas, como se informó para el caso de Ecallantide. Por ello, aún es necesario hallar compuestos que inhiban la calicreína plasmática, que no induzcan la anafilaxis y que estén disponibles por vía oral. Además, las moléculas en el estado de la técnica conocido presentan una funcionalidad de guanidina o amidina altamente polar y ionizable. Se sabe que estas funcionalidades pueden ser limitantes para la permeabilidad intestinal y, por lo tanto, para la disponibilidad oral.

Sumario de la Invención

La presente invención proporciona compuestos macrocíclicos novedosos, sus análogos, que incluyen estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de aquellos, que son útiles como inhibidores selectivos del factor XIa o inhibidores duales del factor XIa y la calicreína plasmática.

La presente invención también proporciona procesos e

intermediarios para obtener los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o solvatos de aquellos.

Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos tromboembólicos.

Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento de la permeabilidad vascular retinaria asociada a la retinopatía diabética y al edema macular diabético.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en terapia.

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

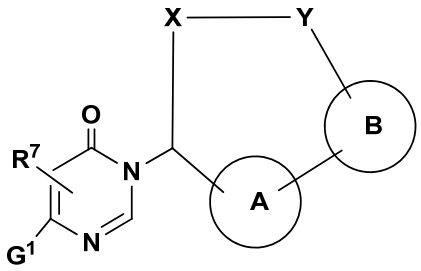
Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con los otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente dos, de otros agentes.

Estas y otras características de la invención se explicarán en más detalle a lo largo de la descripción.

Descripción Detallada de la Invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, compuestos de la Fórmula (I):



(I)

o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de un arilo de 6 miembros y un heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el arilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente, cuando la valencia lo permite, con uno o más R^4;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con, cuando la valencia lo permite, uno o más R^3, o un heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{3c}, O y $S(O)_p$ y opcionalmente sustituido con, cuando la valencia lo permite, uno o más R^3;

G^1 se selecciona independientemente de C_{3-10} carbociclilo y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con, cuando la valencia lo permite, uno o más R^8;

X se selecciona independientemente de C_{4-8} alquileno y C_{4-8} alquenileno, en donde el alquileno y el alquenileno se sustituyen con R^1 y R^2; de manera alternativa, uno o más de los átomos de carbono del alquileno y alquenileno se pueden reemplazar por O, C=O, $S(=O)_p$, $S(=O)_pNH$, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

Y se selecciona independientemente de $-CR^{13}NH-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-S(=O)_pNH-$, NR^{15};

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, D, halógeno, haloalquilo, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con R^6, hidroxilo y alcoxi (opcionalmente sustituido con $R^{6)}$, y C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con R^6; opcionalmente, cuando R^1 y R^2 se unen al mismo átomo de carbono, forman juntos un grupo oxo o C_{3-6} cicloalquilo; opcionalmente, cuando R^1 y R^2 se unen a átomos de carbono adyacentes entre sí, forman juntos un enlace o un carbociclilo; opcionalmente R^1 y R^{15} o R^2 y R^{15} juntos forman un anillo;

R^3 se selecciona independientemente de H, NO_2, =O, halógeno, haloalquilo, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), C_{2-4} alquenilo (opcionalmente sustituido con R^6), C_{2-4} alquinilo (opcionalmente sustituido con R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pR^5$, -

$(CH_2)_n$-C_{3-10} carbociclilo y -$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6; opcionalmente, dos grupos R^3 adyacentes en el heterociclilo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R^6;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, haloalquilo, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), -$(CH_2)_{1-2}$-OH, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, -$(CH_2)_{1-2}$-C(=O)OH, -$C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, -$(CH_2)_n$-C_{3-10} carbociclilo y -$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, NH_2, halógeno, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, -CH_2OH, -C(=O)OH, -$CH_2C(=O)OH$, -CO_2(C_{1-4} alquilo), -$C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(C_{1-4} alquilo), -C(=O)N(C_{1-4} alquilo)$_2$, -$S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo, -$S(=O)_2NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, arilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^5 se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, amino, amino sustituido), -$(CH_2)_n$-C_{3-10} carbociclilo y -$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6; de manera alternativa, R^5 y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al que

están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R^6;

R^6 se selecciona independientemente de H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, y –O-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^7 se selecciona independientemente de H, hidroxilo, alcoxi, halógeno, amino, C_{1-3}haloalquilo, y C_{1-3} alquilo;

R^8 se selecciona independientemente de H, halógeno, $-(CH_2)_nCN$, C_{1-6} alquilo, amino, aminoalquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, carboxilo, carboxil éster, amida, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, arilamino, heteroarilamino, arilalquilcarbonilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfonamida $-(CH_2)_n$-arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el arilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

de manera alternativa, dos grupos R^8 adyacentes se toman juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente

sustituido con R^{10};

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

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$–O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), halógeno, $-(CH_2)_nCN$, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ y $C(=NOH)NH_2$;

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo opcionalmente sustituido con R^{11}, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

R^{13}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alquilo, $C(=O)OH$, $C(=O)O(C_{1-4}$ alquilo), $C(=O)O(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alquilo), $C(=O)O(C_{1-4}$ haloalquilo), $CH_2C(=O)OH$, $CH_2C(=O)O(C_{1-4}$ alquilo), $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH(C_{1-4}$ alquilo), $C(=O)N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$ y $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alcoxi);

R_{15} es H o C_1-$_6$alquilo

n, en cada caso, es un entero seleccionado

independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el arilo y el heterociclo se sustituyen opcionalmente, cuando la valencia lo permite, con uno o más R^4;

el anillo B es un heterociclo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con, cuando la valencia lo permite, uno o más R^3;

G^1 se selecciona independientemente de C_{3-10} carbociclo y un heterociclo de 5 a 10 miembros, en donde el carbociclo y el heterociclo se sustituyen opcionalmente, cuando la valencia lo permite, con uno o más R^8;

X se selecciona independientemente de C_{4-8} alquileno y C_{4-8} alquenileno, en donde el alquileno y el alquenileno se sustituyen con R^1 y R^2; de manera alternativa, uno o más de los átomos de carbono del alquileno y alquenileno se pueden reemplazar por O, C=O, $S(=O)_p$, $S(=O)_pNH$, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

Y se selecciona independientemente de $-CR^{13}NH-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-S(=O)_pNH-$, $-NHS(=O)_p-$ y C_{1-2} alquileno;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, halógeno, haloalquilo, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), hidroxilo y alcoxi (opcionalmente sustituido con R^6), y C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con R^6; opcionalmente, cuando R^1 y R^2 se unen al mismo átomo de carbono, forman juntos un grupo oxo o C_{3-6} cicloalquilo; opcionalmente, cuando R^1 y R^2 se unen a átomos de carbono adyacentes entre sí, forman juntos un enlace o un carbociclo;

R^3 se selecciona independientemente de H, NO_2, =O, halógeno, haloalquilo, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), C_{2-4} alquenilo (opcionalmente sustituido con R^6), C_{2-4} alquinilo (opcionalmente sustituido con R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con R^{11}, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con R^{11}, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclo y el heterociclo se sustituyen opcionalmente con R^6; opcionalmente, dos grupos R^3 adyacentes en el carbociclo y heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R^6;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, NH_2,

halógeno, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, $-CH_2OH$, $-C(=O)OH$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CO_2(C_{1-4}$ alquilo), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alquilo), $-C(=O)N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo, $-S(=O)_2NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo, y heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, arilo y heterociclo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^5 se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, amino sustituido), $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclo y el heterociclo se sustituyen opcionalmente con R^6; de manera alternativa, R^5 y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R^6;

R^6 se selecciona independientemente de H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclo, $-(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 10 miembros y –O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclo y el heterociclo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^7 se selecciona independientemente de H, hidroxilo, alcoxi, halógeno, amino y C_{1-3} alquilo;

R^8 se selecciona independientemente de H, halógeno, CN, NH_2, C_{1-6} alquilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilamina, alquilcarbonilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, $-(CH_2)_n$-arilo,

$-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 6 miembros, en donde el arilo, cicloalquilo y heterociclo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

de manera alternativa, dos grupos R^8 adyacentes forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R^{10};

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

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$--O-heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), halógeno, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OH$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ y $C(=NOH)NH_2$;

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

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

R^{13} se selecciona, independientemente de cada caso, de H, halógeno, C_{1-4} haloalquilo, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquilo),

$CO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alquilo), $CO_2(C_{1-4}$ haloalquilo), $CO_2(CH_2)_2SO_2(C_{1-4}$ alquilo), CH_2CO_2H, $CH_2CO_2(C_{1-4}$ alquilo), $CONH_2$, $CONH(C_{1-4}$ alquilo), $CON(C_{1-4}$ alquilo$)_2$, $-CONH(C_{1-4}$ alcoxi), $-CO_2(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alquilo), $-CO_2(CH_2)_2N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$, $-CONH(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alquilo), $-CONH(CH_2)_2N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$, $-CON(C_{1-4}$ alquilo$)(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alquilo), $-CON(C_{1-4}$ alquilo$)(CH_2)_2N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$, C_{1-4} alquilo, -CONHBn, -CONH(OBn), $-(CO)_{0-1}(CH_2)_{0-3}-C_{3-6}$ carbociclo y $-(CH_2)_{0-1}-(CO)_{0-1}-(V)_{0-1}-(CH_2)_{0-2}-$(heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NH, N(C_{1-4} alquilo), O y $S(O)_p$), en donde el carbociclo y heterociclo se sustituyen con 0-2 R^{14};

R^{14} se selecciona, independientemente de cada caso, del grupo que consiste en: halógeno, OH, CHF_2, CF_3, C_{1-4} alcoxi, CH_2OH, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ alquilo), $CONH_2$ y C_{1-4} alquilo;

V se selecciona independientemente de O, NH y N(C_{1-4} alquilo);

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

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de un arilo de 6 miembros y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el arilo y el heterociclo se sustituyen opcionalmente con, cuando la valencia lo permite, uno o más R^4;

el anillo B es un heterociclo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con, cuando la valencia lo permite, uno o más R^3;

G^1 se selecciona independientemente de C_{3-10} carbociclo y un heterociclo de 5 a 10 miembros, en donde el carbociclo y el heterociclo se sustituyen opcionalmente, cuando la valencia lo permite, con uno o más R^8;

X se selecciona independientemente de C_{4-8} alquileno y C_{4-8} alquenileno, en donde el alquileno y el alquenileno se sustituyen con R^1 y R^2; de manera alternativa, uno o más de los átomos de carbono del alquileno y alquenileno se pueden reemplazar por O, C=O, $S(O)_p$, $S(O)_pNH$, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

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

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, halógeno, haloalquilo, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), hidroxilo y alcoxi (opcionalmente sustituido con R^6), y C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con R^6; opcionalmente, cuando R^1 y R^2 se unen al mismo átomo de carbono, forman juntos un grupo oxo o C_{3-6} cicloalquilo; opcionalmente, cuando R^1 y R^2 se unen a átomos de carbono adyacentes entre sí,

forman juntos un enlace o un carbociclo;

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

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, NH_2, halógeno, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alquilo), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-4}$ alquilo), $-C(O)N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$, $S(O)_2NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, arilo y heterociclo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^5 se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, amino sustituido), $-(CH_2)_n-$

C_{3-10} carbociclo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclo y el heterociclo se sustituyen opcionalmente con R^6; de manera alternativa, R^5 y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R^6;

R^6 se selecciona independientemente de H, $-(CH_2)_n$-OH, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n$-C(=O)OH, $-(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4} alquilo, $-(CH_2)_n$-OC_{1-4} alquilo, $-(CH_2)_n$-C_{3-10} carbociclo, $-(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 10 miembros y –O-heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclo y el heterociclo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^7 se selecciona independientemente de H, hidroxilo, alcoxi, halógeno, amino y C_{1-3} alquilo;

R^8 se selecciona independientemente de H, halógeno, CN, NH_2, C_{1-6} alquilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilamina, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, $-(CH_2)_n$-arilo, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 6 miembros;

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

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), -O-heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_n$-OC_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n$-OR^{11} y $-(CH_2)_n$-$NR^{11}R^{11}$;

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H,

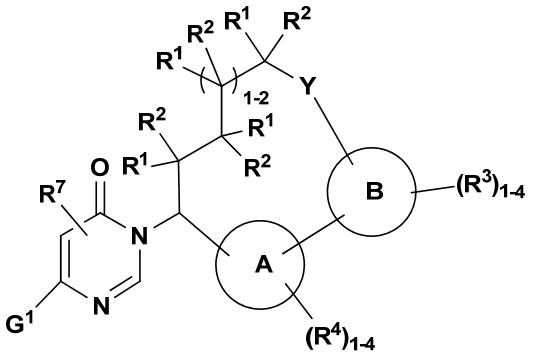
C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo, o R^{11} y R^{11}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

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

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

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

En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de la Fórmula (II):



(II)

o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

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

el anillo B es un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido con 1-4 R^3;

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

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

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

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

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, halógeno, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, $-C(O)NH_2$, -

$C(O)NH(C_{1-4}$ alquilo), $-C(O)N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, arilo y heterociclo se sustituyen opcionalmente con R^6;

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

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

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

R^8 se selecciona independientemente de H, halógeno, CN, NH_2, C_{1-6} alquilo, haloalquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, $-(CH_2)_n$-arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo y $-(CH_2)_n$-heterociclo de 4 a 6 miembros;

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

R^{10} se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, -O-heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, CO_2H, $-(CH_2)_n-OC_{1-5}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OR^{11}$ y $-(CH_2)_n-NR^{11}R^{11}$;

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

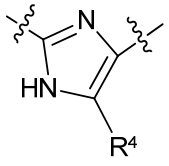
R^{12} es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con R^{11};

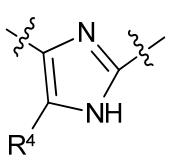
n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

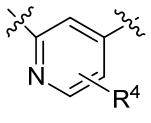
p, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde

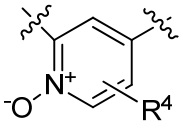
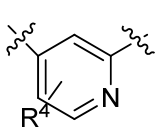
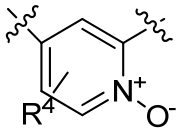
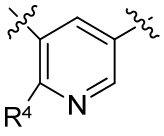
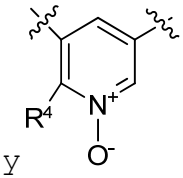
el anillo A se selecciona independientemente de

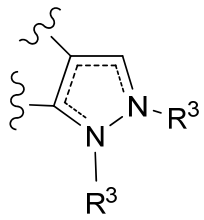


,


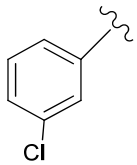
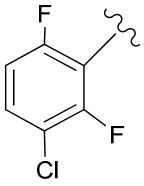
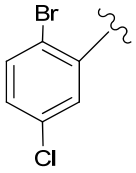
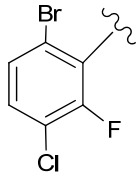
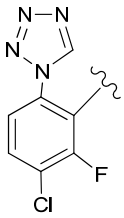
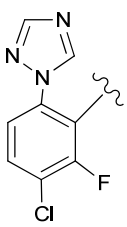
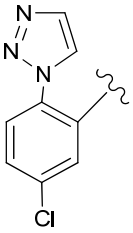
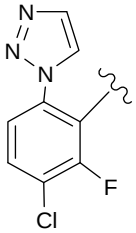
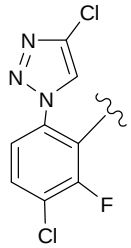
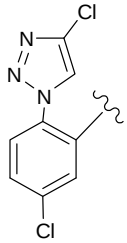
,


,

 ,  ,  ,  y  ;

el anillo B es  ;

---- es un enlace opcional;

G^1 se selecciona independientemente de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  ;

Y es -C(O)NH-;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H y C_1-

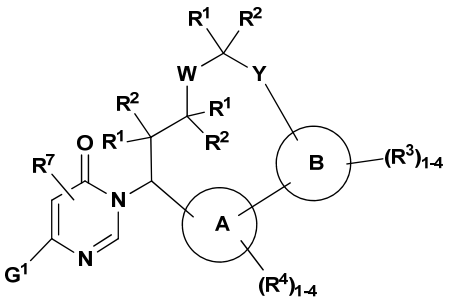
$_4$alquilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, F, C_{1-4} alquilo, haloalquilo y $-NHC(O)OC_{1-4}$ alquilo; siempre que solo un R^3 esté presente en el anillo, y

R^4 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo; y

R^7 es H.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIa):



(IIa)

o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de un arilo de 6 miembros y un heterociclilo de 5 a 6 miembros;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 10 miembros o un heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{3c}, O y $S(O)_p$;

G^1 se selecciona independientemente de C_{3-6}carbociclilo y

un heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y heterociclilo se sustituyen con 1-4 R^8;

W se selecciona independientemente de $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

Y se selecciona independientemente de $-CR^{13}NH-$, $-NHC(=O)-$ y $-C(=O)NH-$;

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

R^3 se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ y $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, haloalquilo, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n-$heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, halógeno, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alquilo), $-C(=O)N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y un heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, arilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

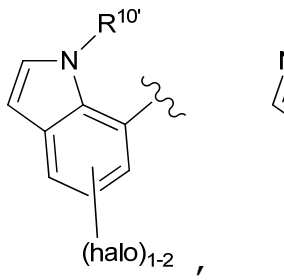
R^5 se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, amino sustituido), C_{3-10} carbociclilo y heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

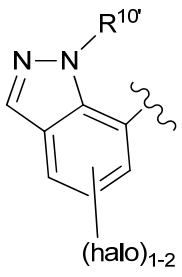
R^6 se selecciona independientemente de H, OH, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

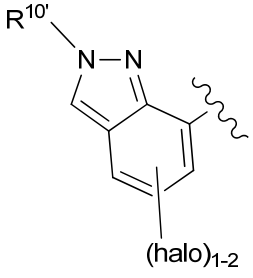
R^7 se selecciona independientemente de H, hidroxilo, halógeno, C_{1-2}haloalquilo y C_{1-2}alquilo;

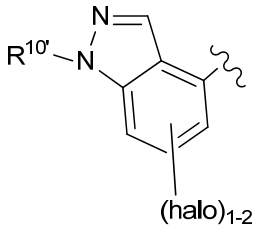
R^8 se selecciona independientemente de H, halógeno, CN, NH_2, C_{1-6} alquilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilamino, arilamino, heteroarilamino, hidroxicarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, $-(CH_2)_n$-arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el arilo, el cicloalquilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

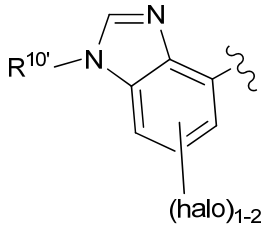
de manera alternativa, dos grupos R^8 adyacentes y G_1 forman un grupo heterocíclico fusionado seleccionado de



,


,


,


y


;

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

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-O$-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, $-(CH_2)_nCN$, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ y $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

$R^{10'}$ se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}) y $-(CH_2)_n-O$-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11});

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

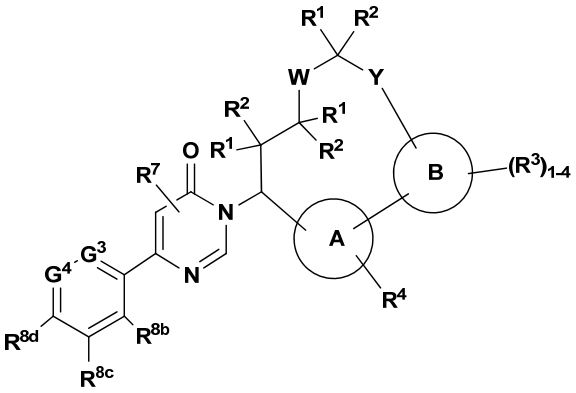
R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo opcionalmente sustituido con R^{11}, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

R^{13}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, CF_3, C(=O)OH, C(=O)O(C_{1-4} alquilo) y -C(=O)NH_2(C_{1-4} alcoxi);

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

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIb):



(IIb)

o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

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

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 10 miembros o un heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{3c}, O y $S(O)_p$;

W se selecciona independientemente de $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

Y se selecciona independientemente de $-CH_2NH-$, $-NHC(=O)-$ y $-C(=O)NH-$;

G^3 se selecciona independientemente de N y CR^{8a};

G^4 se selecciona independientemente de N y CR^{8e};

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, D, halógeno, CF_3, C_{1-6} alquilo e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ y $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, haloalquilo, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n-$ heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, CF_3, CN, $C(=O)NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, el arilo y el heterociclilo se sustituyen

opcionalmente con R^6;

R^5 se selecciona independientemente de H y C_{1-4}alquilo opcionalmente sustituido con halógeno e hidroxilo;

R^6 se selecciona independientemente de H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH_2, $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y $-O-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^7 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CF_3 y CH_3;

R^{8a} se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nNH_2$, C_{1-2}alquilo, C_{1-2}haloalquilo, OH, OC_{1-2}alquilo, OC_{1-2}haloalquilo, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-3}$alquilo, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHC_{1-2}$haloalquilo, C(=O)NHarilalquilo, $C(=O)C_{1-3}$alquilo, $NHC(=O)OC_{1-2}$alquilo, $NHC(=O)C_{1-2}$haloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, arilo, C_{3-6} cicloalquilo y heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el arilo, el cicloalquilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo, $OCHF_2$ y OCH_3;

R^{8d} se selecciona independientemente de H, F y Cl;

R^{8e} se selecciona independientemente de H, F y Cl;

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-O$-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $CONR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$ y $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo opcionalmente sustituido con R^{11}, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2; y

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIb) o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de fenilo y

un heterociclilo de 5 a 6 miembros;

el anillo B es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N y NR^{3c};

W se selecciona independientemente de $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

Y se selecciona independientemente de $-CH_2NH-$, $-NHC(=O)-$ y $-C(=O)NH-$;

G^3 es CR^{8a};

G^4 es CR^{8e};

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, D, halógeno, CF_3, C_{1-6} alquilo e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-4}alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ y $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, haloalquilo, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n-$ heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

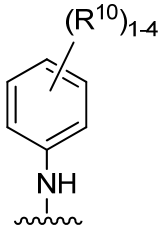
R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, CF_3, CN, $C(=O)NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, el arilo y el heterociclilo se sustituyen

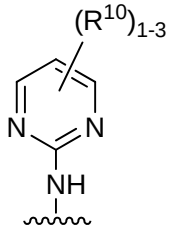
opcionalmente con R^6;

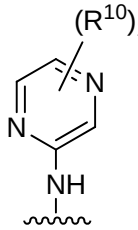
R^5 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

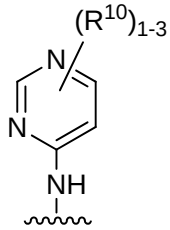
R^6 se selecciona independientemente de H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH_2, $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y $-O-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

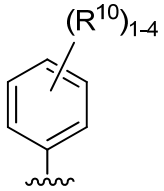
R^7 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br y metilo;

R^{8a} se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nNH_2$, CH_3CHF_2, $CCH3F_2$, CF_3, OH, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, $C(=O)CH_3$, $C(=O)OH$, $C(=O)OCH_3$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHCH_2CF_3$, $C(=O)NHCH_2Ph$, $NHC(=O)OCH_3$, $NHC(=O)CF_3$, 

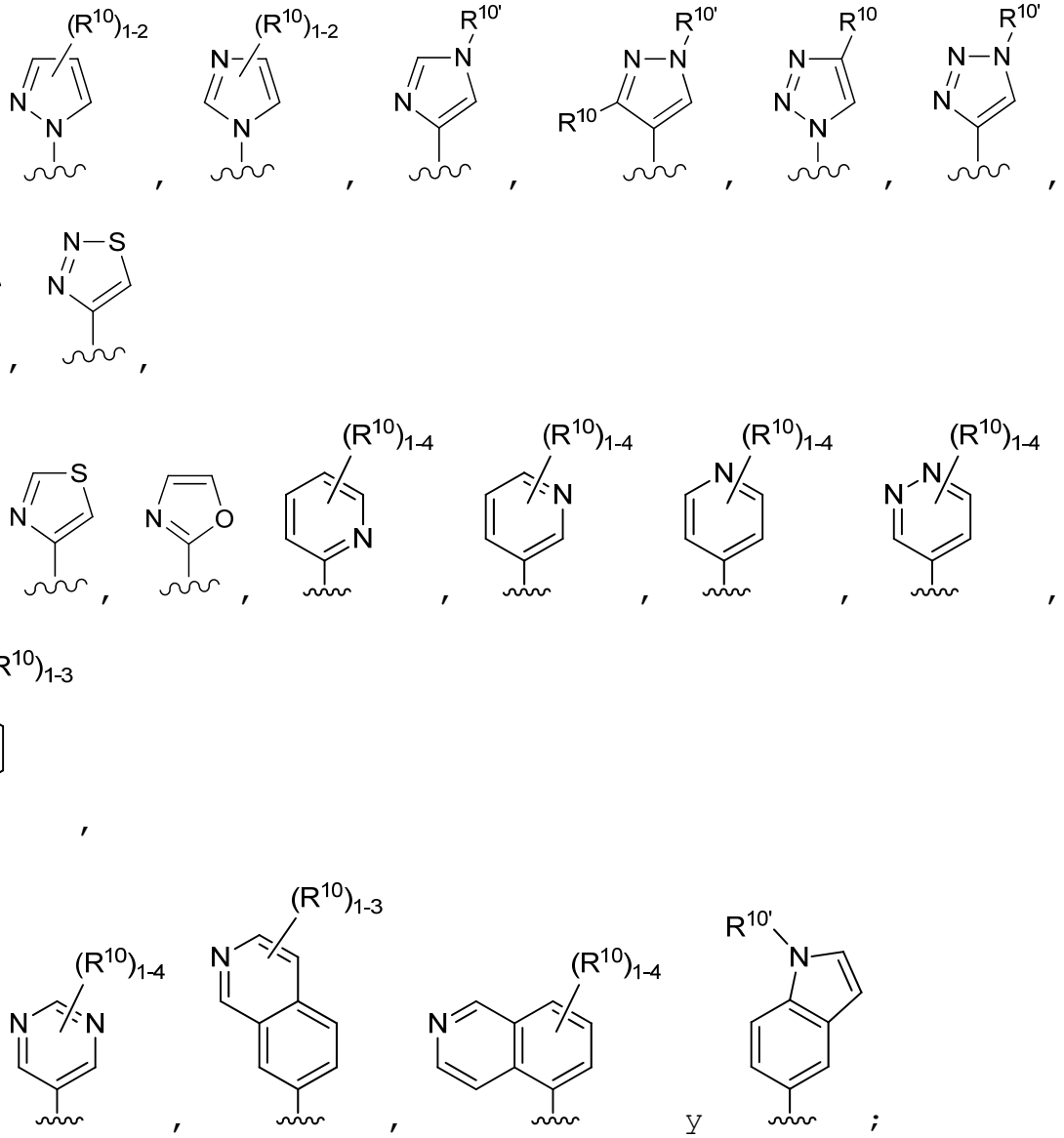
, 

, 

, 

, 

,



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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo y OCH_3;

R^{8d} se selecciona independientemente de H, F y Cl;

R^{8e} se selecciona independientemente de H, F y Cl;

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6}

alquinilo, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $CONR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

$R^{10'}$ se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}) y $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11});

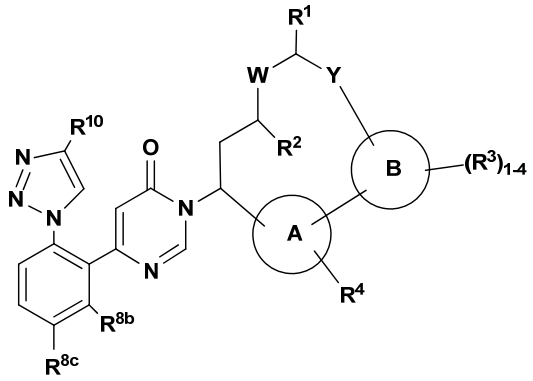
R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo opcionalmente sustituido con R^{11}, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2; y

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIc):



(IIc)

o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

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

el anillo B es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N y NR^{3c};

W se selecciona independientemente de $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

Y se selecciona independientemente de $-CH_2NH-$, $-NHC(=O)-$ y $-C(=O)NH-$;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, D, F, C_{1-4} alquilo e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, halógeno, haloalquilo, C_{1-4}alquilo (opcionalmente sustituido con R^6) y CN;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, haloalquilo,

C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, CF_3, CN; $C(=O)NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;

R^6 se selecciona independientemente de H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH_2, $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y $-O-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-O$-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y

$S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

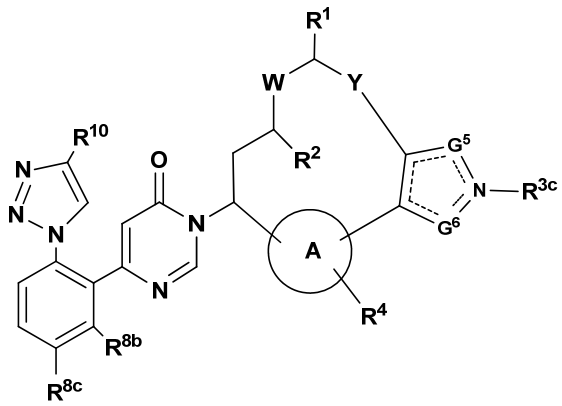
R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2; y

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IId):



(IId)

o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

---- es un enlace opcional;

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

W se selecciona independientemente de CHR^{1a}, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

G^5 se selecciona independientemente de CH_2 y NR^{3c};

G^6 se selecciona independientemente de CH_2 y NR^{3c};

siempre que G^5 sea CH_2, G^6 sea NR^{3c}; siempre que G^5 sea NR^{3c}, G^6 sea CH_2 y solo un R^{3c} esté presente en el anillo;

Y se selecciona independientemente de –NHC(=O)- y –C(=O)NH-;

R^1 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de H, D, F, CH_3 y OH;

R^2 se selecciona independientemente de H, D y OH;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, haloalquilo, C_{1-4}alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{1-2}$-OH, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{1-2}$-C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con R^6, heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R^6, y heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R^6;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, CF_3, CN y $C(=O)NH_2$;

R^6 se selecciona independientemente de H, $-(CH_2)_n$-OH, =O, NH_2, $-(CH_2)_n$-CN, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n$-C(=O)OH, -

$(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4} alquilo, -$(CH_2)_n$-OC_{1-4} alquilo, -$(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo, -$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y -O-$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), arilo, -$(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), -$(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, C(=O)$NR^{12}R^{12}$, C(=O)OR^{12}, Si(C_{1-4} alquilo)$_3$, -$(CH_2)_n$-OR^{12} y -$(CH_2)_n$-$NR^{12}R^{12}$, -S(=O)$_p$$C_{1-6}$ alquilo, NR^{12}S(=O)$_p$$C_{1-6}$ alquilo y S(=O)$_p$$NR^{12}R^{12}$;

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, -$(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

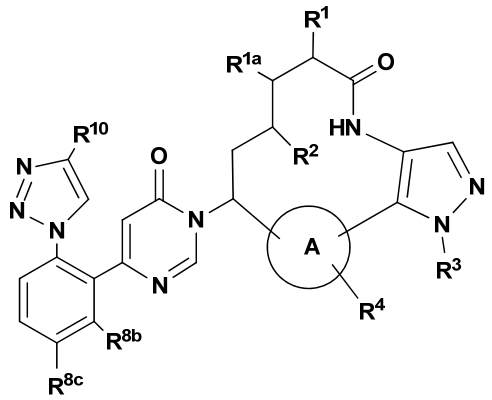
R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2; y

p, en cada caso, es un entero seleccionado

independientemente de 0, 1 y 2.

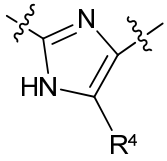
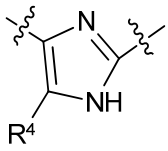
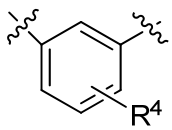
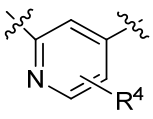
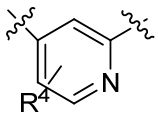
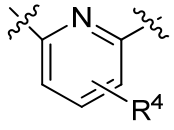
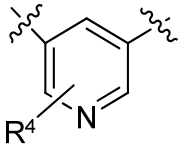
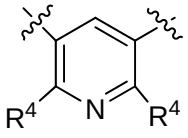
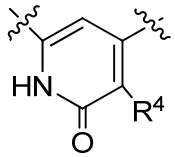
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIe):

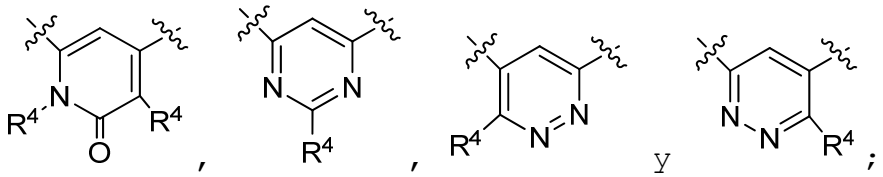


(IIe)

o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de










,



R^1 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de H, D, F, CH_3 y OH;

R^2 se selecciona independientemente de H, D y OH;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, CHF_2, CD_3, CH_3, CH_2CH_2OH, $CH_2C(=O)OH$, SO_2CH_3, fenilo opcionalmente sustituido con R^6, y heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R^6;

R^4 se selecciona independientemente de H, F y $C(=O)NH_2$;

R^6 se selecciona independientemente de H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH_2, $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y $-O-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

R^{10} se selecciona independientemente de H, CF_3, CHF_2, CH_2F, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), heteroarilo (opcionalmente sustituido con

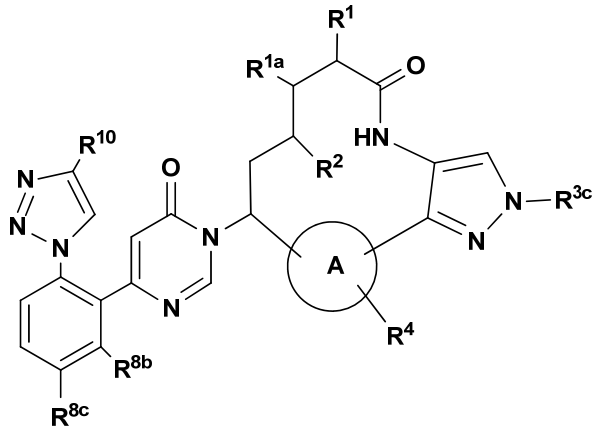
R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo; y

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

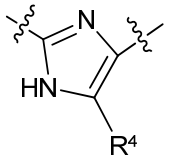
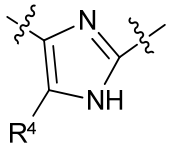
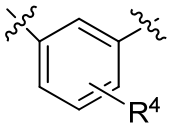
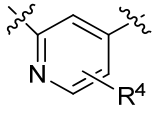
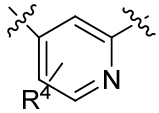
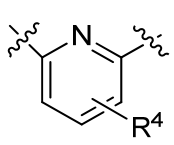
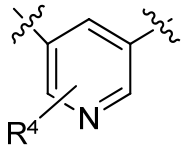
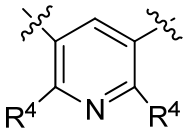
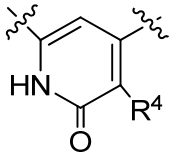
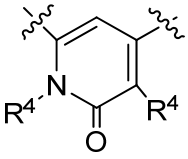
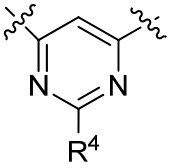
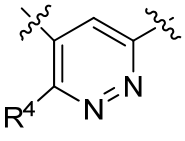
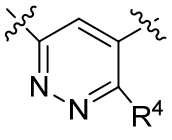
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIf):



(IIf)

o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de

aquellos, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

R^1 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de H, D, F, CH_3 y OH;

R^2 se selecciona independientemente de H, D y OH;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, CHF_2, CD_3, CH_3, SO_2CH_3, fenilo opcionalmente sustituido con R^6, y heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos con R^6, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos con R^6;

R^4 se selecciona independientemente de H y F;

R^6 se selecciona independientemente de OH, =O, NH_2, CN, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n-$heterociclilo de 4 a 10 miembros, y $-O-(CH_2)_n-$heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se

sustituyen opcionalmente con R^{10};

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

R^{10} se selecciona independientemente de H, CF_3, CHF_2, $C(CH_3)_2OH$, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

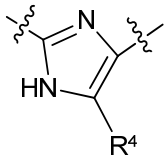
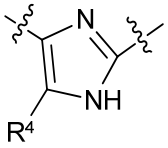
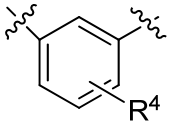
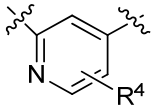
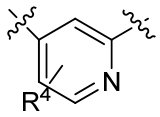
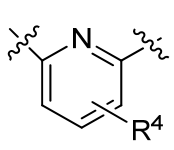
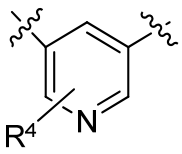
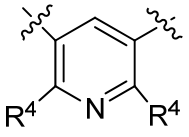
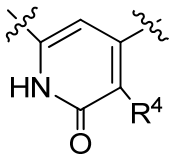
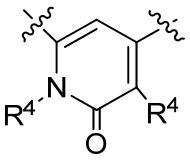
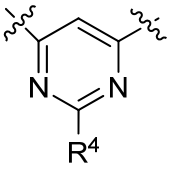
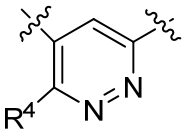
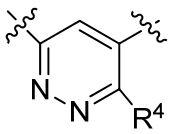
R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo; y

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIf):

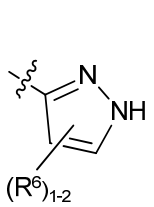
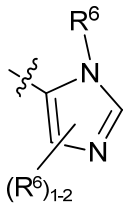
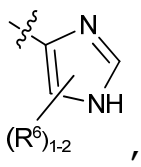
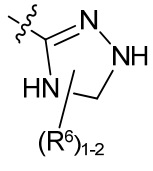
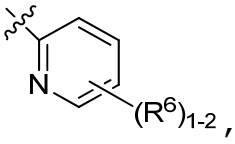
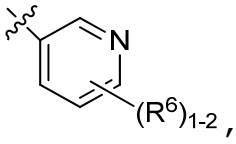
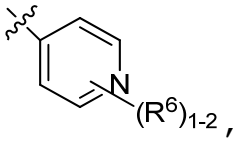
o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

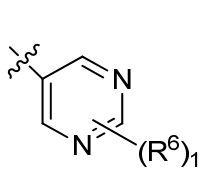
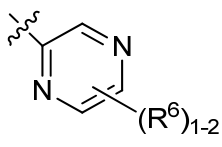
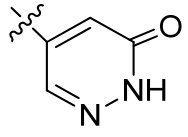
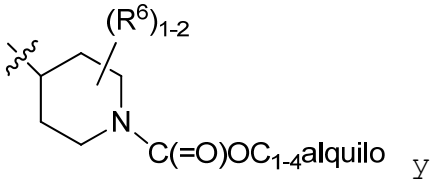
el anillo A se selecciona independientemente de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

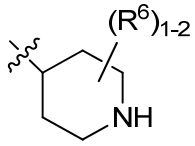
R^1 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de H, D, F, CH_3 y OH;

R^2 se selecciona independientemente de H, D y OH;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, CHF_2, CD_3, CH_3, SO_2CH_3, fenilo opcionalmente sustituido con R^6, y heterociclilo seleccionado de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,





y


;

R^4 se selecciona independientemente de H y F;

R^6 se selecciona independientemente de H, OH, OC_{1-4} alquilo, CN, F, Cl y C_{1-4} alquilo;

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

R^{10} se selecciona independientemente de H, CF_3, CHF_2, $C(CH_3)_2OH$, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

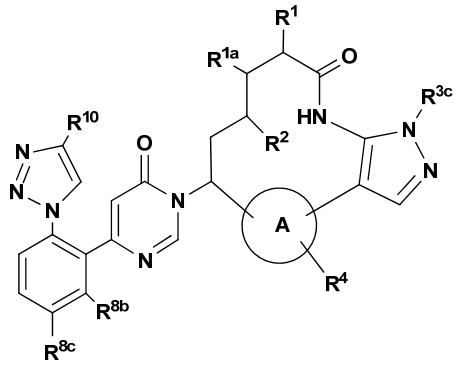
R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con

C_{1-4}alquilo; y

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

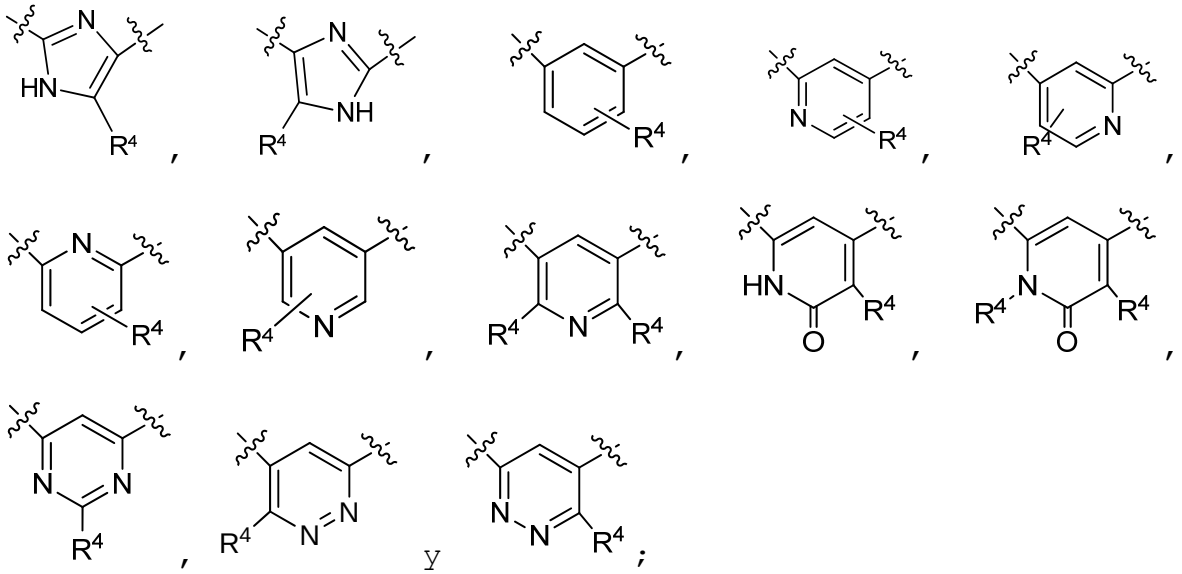
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIg):



(IIg)

o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de



R^1 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de H, F, CH_3 y OH;

R^2 se selecciona independientemente de H y OH;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, CHF_2, CD_3 y CH_3;

R^4 se selecciona independientemente de H y F;

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

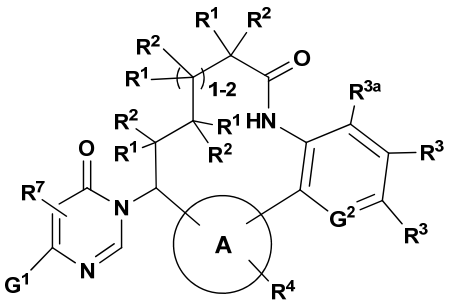
R^{10} se selecciona independientemente de H, CF_3, CHF_2, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo; y

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIIa):



(IIIa)

o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

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

G^1 se selecciona independientemente de arilo, C_{3-6}cicloalquilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el arilo, cicloalquilo y heterociclo se sustituyen con 1-4 R^8;

G^2 es N;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, halógeno, CF_3, C_{1-6} alquilo e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, halógeno, haloalquilo, C_{1-4}alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), C_{2-4}alquenilo (opcionalmente sustituido con R^6), CN, NO_2, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CHNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(S)NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo

opcionalmente sustituido con R^{11}, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pC_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con R^{11}, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclo y $-(CH_2)_n-$heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclo y heterociclo se sustituyen opcionalmente con R^6; opcionalmente, dos grupos R^3 adyacentes en el carbociclo y heterociclo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R^6;

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

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

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, CF_3 CN, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y un heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, arilo y heterociclo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^5 se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, amino sustituido), $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclo y $-(CH_2)_n-$heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclo y heterociclo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^6 se selecciona independientemente de $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH_2, $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n-$heterociclo de 4 a 10 miembros y -O-

$(CH_2)_n$--heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^7 se selecciona independientemente de H, F, Cl y metilo;

R^8 se selecciona independientemente de H, halógeno, CN, NH_2, C_{1-6} alquilo, haloalquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, C_{3-6} cicloalquilo y heterociclo de 4 a 6 miembros en donde el arilo, el cicloalquilo y el heterociclo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-O-$heterociclo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$ y $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$;

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

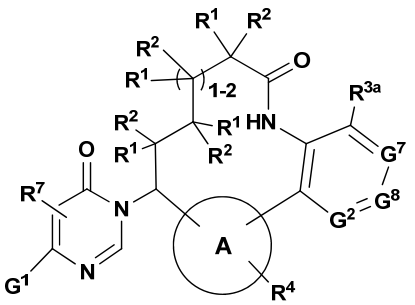
R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,

forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2; y

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIIb):



(IIIb)

o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

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

G^1 se selecciona independientemente de arilo, C_{3-6}cicloalquilo y un heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el arilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen con 1-4 R^8;

G^2 se selecciona independientemente de N y CR^{3b};

G^7 se selecciona independientemente de N y CR^3;

G^8 se selecciona independientemente de N y CR^3;

siempre que al menos uno de G^2, G^6 y G^7 sea N;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, halógeno, CF_3, C_{1-6} alquilo e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, halógeno, haloalquilo, C_{1-4}alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), C_{2-4}alquenilo (opcionalmente sustituido con R^6), CN, NO_2, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CHNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(S)NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con R^{11}, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pC_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con R^{11}, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n-$heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6; opcionalmente, dos grupos R^3 adyacentes en el carbociclilo y heterociclilo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R^6;

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

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

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, CF_3 CN, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y un heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, arilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^5 se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, amino sustituido), $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^6 se selecciona independientemente de $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH_2, $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y $-O-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^7 se selecciona independientemente de H, F, Cl y metilo;

R^8 se selecciona independientemente de H, halógeno, CN, NH_2, C_{1-6} alquilo, haloalquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, C_{3-6} cicloalquilo y heterociclilo de 4 a 12 miembros en donde el arilo, el cicloalquilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-O$-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN,

NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

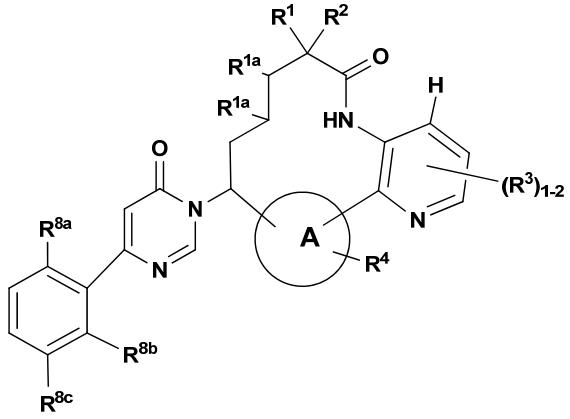
R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2; y

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

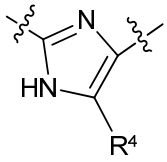
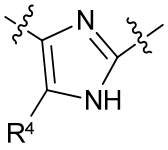
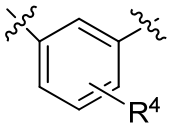
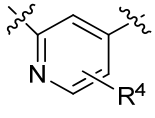
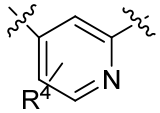
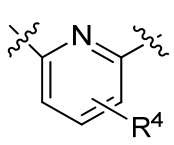
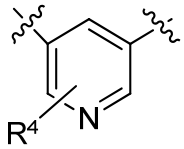
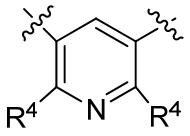
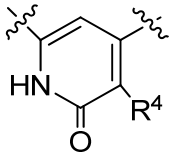
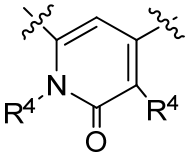
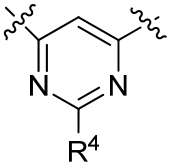
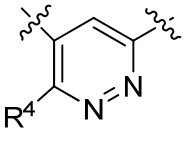
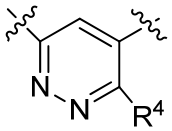
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IVb):



(IVb)

o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de

aquellos, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, F, C_{1-4} alquilo y OH;

R^{1a}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, CH_3 y OH;

R^3 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, C_{2-4}alquenilo (C(=O)OH opcionalmente sustituido), CN y $-(CH_2)_n$-OH;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, OC_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo, CN, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y un heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, arilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^6 se selecciona independientemente de OH, NH_2 ,halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, $-(CH_2)_n$-C(=O)OH, $-(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4} alquilo, $-(CH_2)_n$-OC_{1-4} alquilo, =O, C_{3-6} cicloalquilo,

heterociclilo de 4 a 10 miembros, y -O-heterociclilo de 4 a 10 de miembros, en donde el cicloalquilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^{8a} se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, OCF_3, CH_3, $C(=O)CH_3$, CF_3, $OCHF_2$, $NHC(=O)C_{1-4}$ alquilo, arilo, C_{3-6} cicloalquilo, y heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el arilo, el cicloaquilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

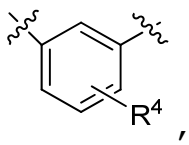
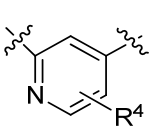
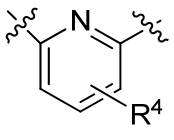
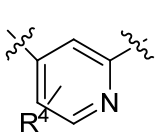
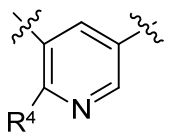
R^{8b} se selecciona independientemente de H y F;

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

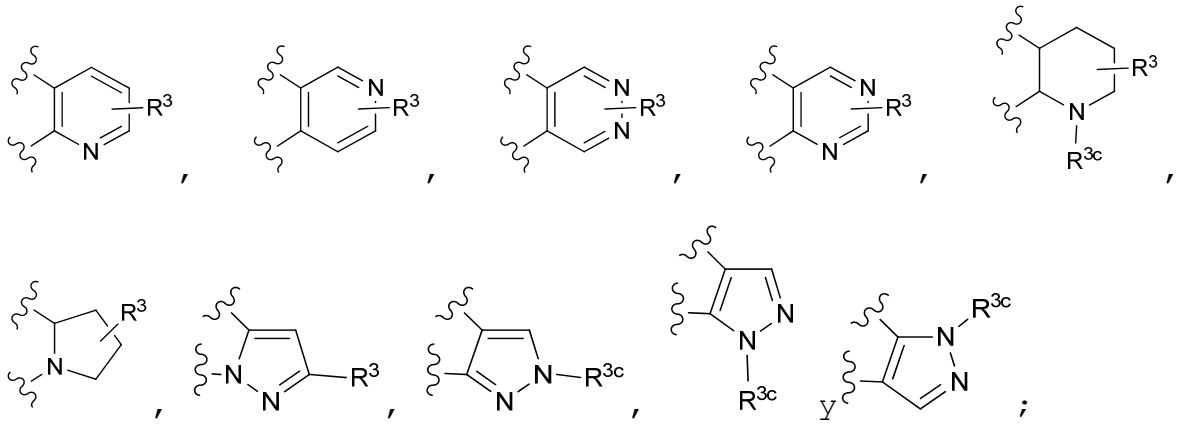
R^{10} se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, F, Cl, Br, CF_3, CHF_2, CN y OC_{1-5} alquilo; y

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIb) o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de  ,  ,  ,  y  ;

el anillo A se selecciona independientemente de



W se selecciona independientemente de CHR^{1a}, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

R^1 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de H, F, CH_3 e hidroxilo;

R^2 se selecciona independientemente de H e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, =O, F, CHF_2, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CH_3, CN, $-(CH_2)_{0-2}$-OH, OC_{1-4} alquilo, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{0-1}$-C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo y $-NHC(=O)OC_{1-4}$ alquilo;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, CF_2H,CF_3, C_{1-4} alquilo y CD_3;

R^4 se selecciona independientemente de H y F;

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H y Cl.

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), arilo, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-

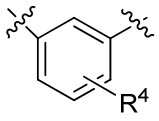
heterociclilo de 4 a 10 miembros, F, Cl, Br, CN, C(=O)$NR^{12}R^{12}$, Si(C_{1-4} alquilo)$_3$ y -$(CH_2)_n$-OR^{12};

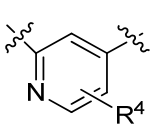
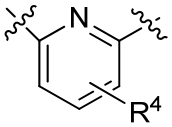
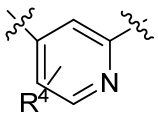
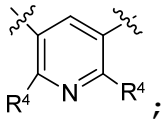
R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno y C_{15} alquilo; y

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

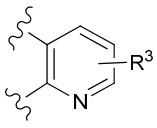
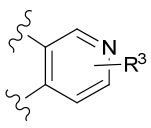
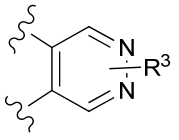
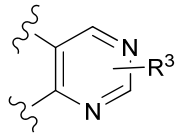
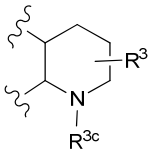
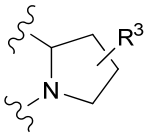
otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (IVa).

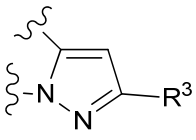
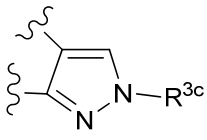
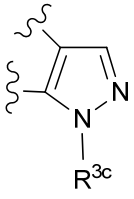
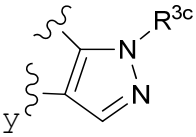
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIc) o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde

el anillo A se selecciona independientemente de  ,

 ,  ,  y  ;

el anillo B se selecciona independientemente de,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  y  ;

W se selecciona independientemente de CHR^{1a}, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

R^1 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de H, F, CH_3 e hidroxilo;

R^2 se selecciona independientemente de H e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, =O, F, CHF_2, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CH_3, CN, $-(CH_2)_{0-2}$-OH, OC_{1-4} alquilo, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{0-1}$-C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo y $-NHC(=O)OC_{1-4}$ alquilo;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, CF_2H,CF_3, C_{1-4} alquilo y CD_3;

R^4 se selecciona independientemente de H y F;

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H y Cl.

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), arilo, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros, F, Cl, Br, CN, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$ y $-(CH_2)_n$-OR^{12};

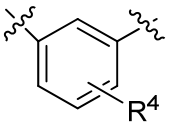
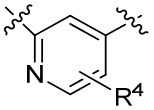
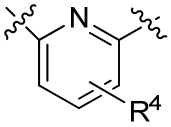
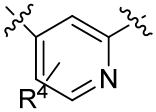
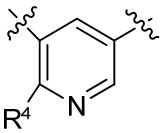
R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno y C_{15} alquilo; y

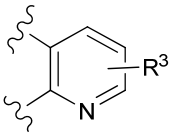
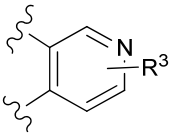
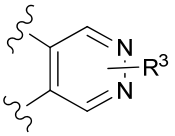
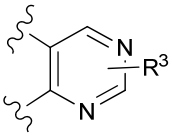
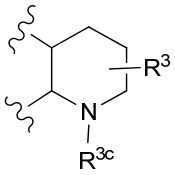
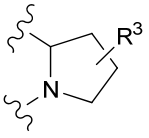
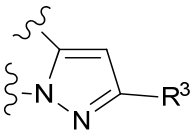
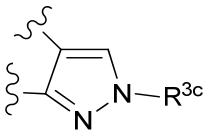
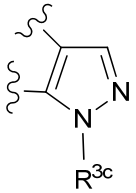
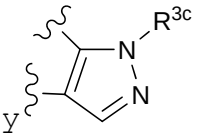
n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y

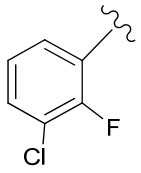
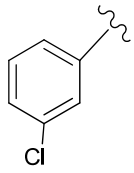
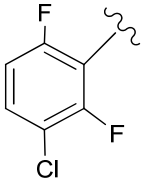
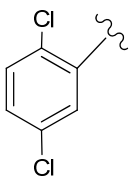
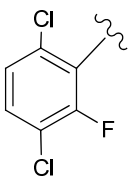
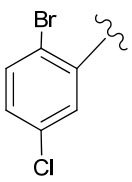
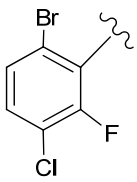
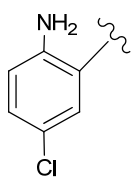
otras variables son como se definieron anteriormente en

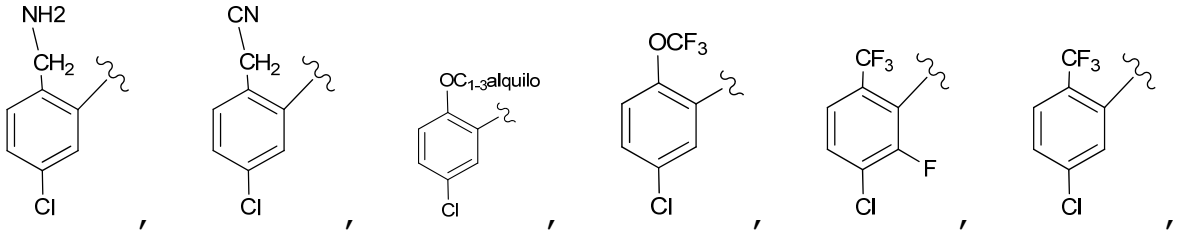
la Fórmula (IIc).

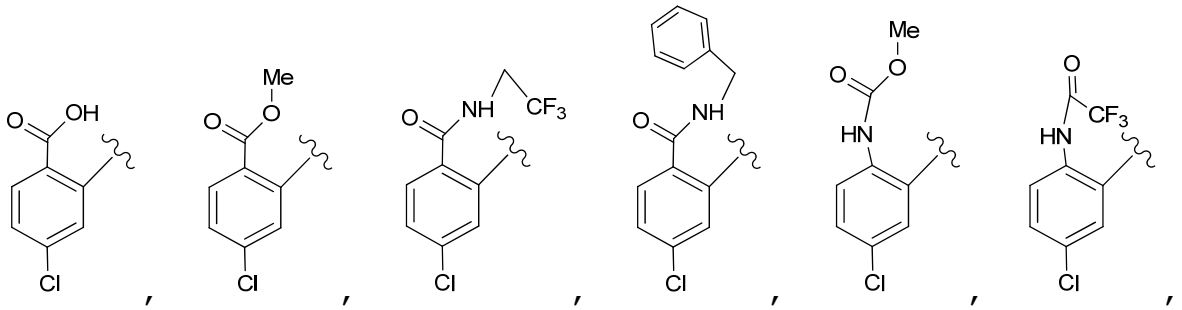
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (IIa) o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde

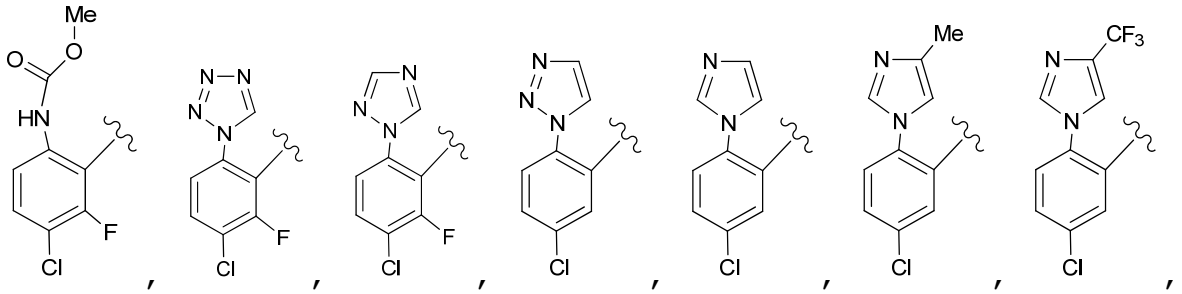
el anillo A se selecciona independientemente de  ,  ,  ,  y  ;

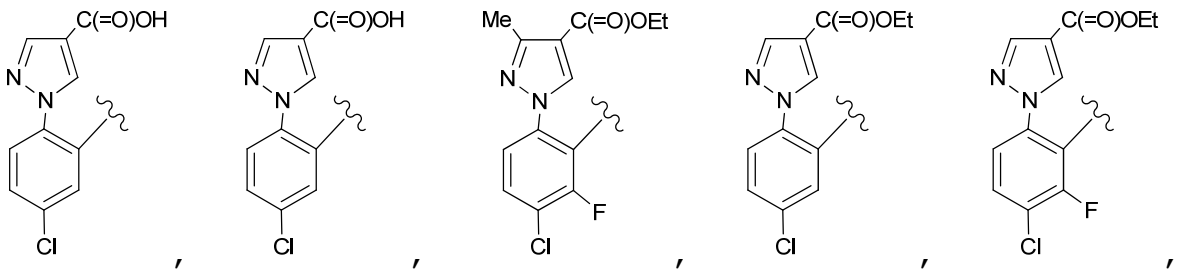
el anillo B se selecciona independientemente de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  ;

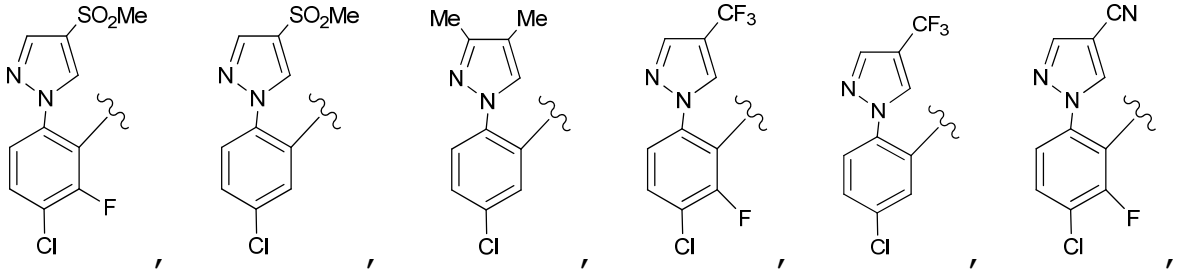
G^1 se selecciona independientemente de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

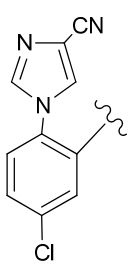
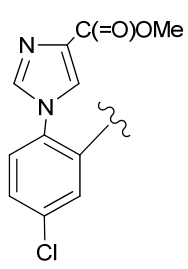
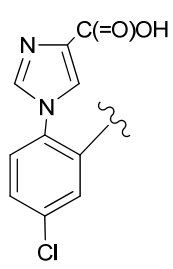
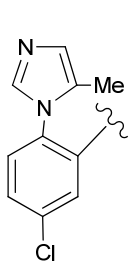
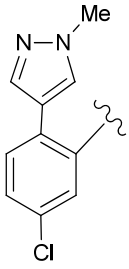
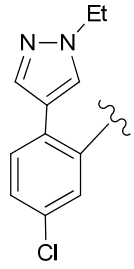

NH2
CH2
Cl
CN
CH2
Cl
OC1-3alquilo
Cl
OCF3
Cl
CF3
F
Cl
CF3
Cl

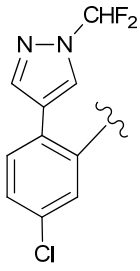
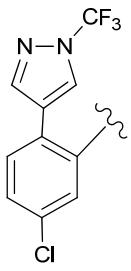
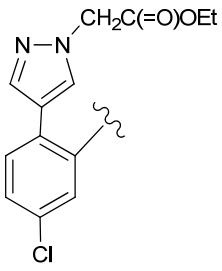
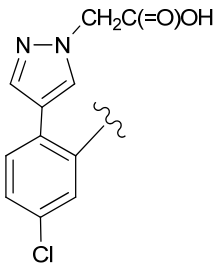
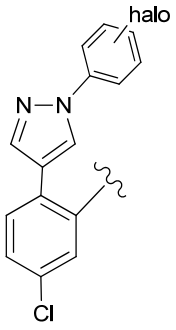

O
OH
Cl
Me
O
O
Cl
NH
CF3
O
Cl
NH
O
Cl
Me
O
O
HN
Cl
O
CF3
HN
Cl

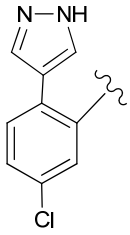
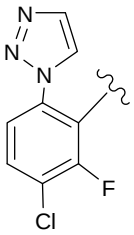
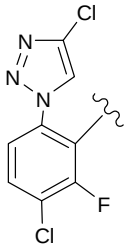
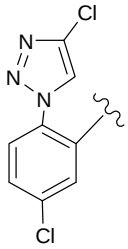
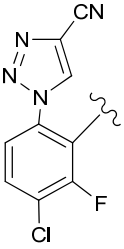
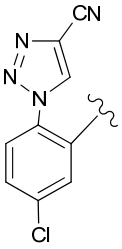
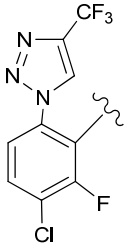

Me
O
O
HN
F
Cl
N
N
N
N
F
Cl
N
N
N
F
Cl
N
N
N
Cl
N
N
Cl
Me
N
N
Cl
CF3
N
N
Cl

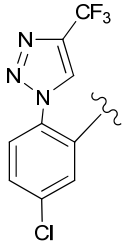
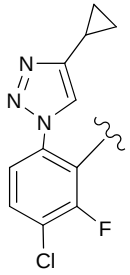
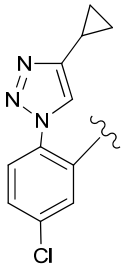
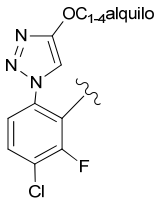
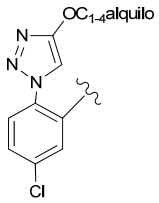
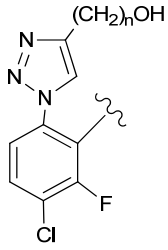

C(=O)OH
N
N
Cl
C(=O)OH
N
N
Cl
Me
C(=O)OEt
N
N
F
Cl
C(=O)OEt
N
N
Cl
C(=O)OEt
N
N
F
Cl

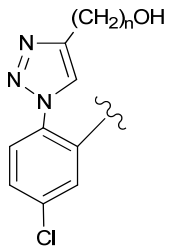
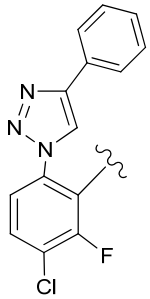
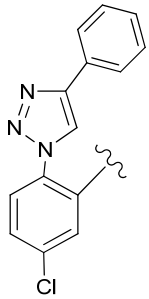
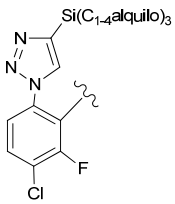
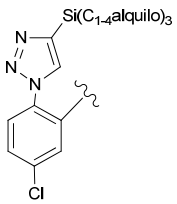
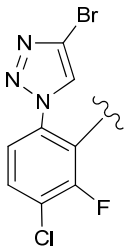

SO2Me
N
N
F
Cl
SO2Me
N
N
Cl
Me
Me
N
N
Cl
CF3
N
N
F
Cl
CF3
N
N
Cl
CN
N
N
F
Cl

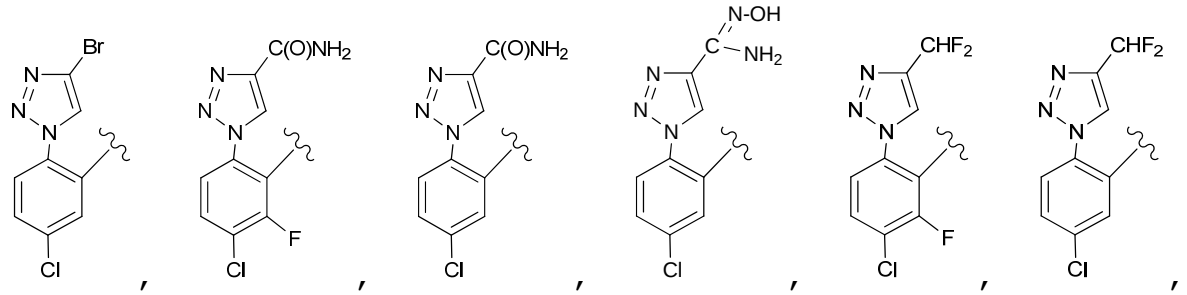

CN
N
N
Cl
,

C(=O)OMe
N
N
Cl
,

C(=O)OH
N
N
Cl
,

Me
N
N
Cl
,

Me
N
N
Cl
,

Et
N
N
Cl
,

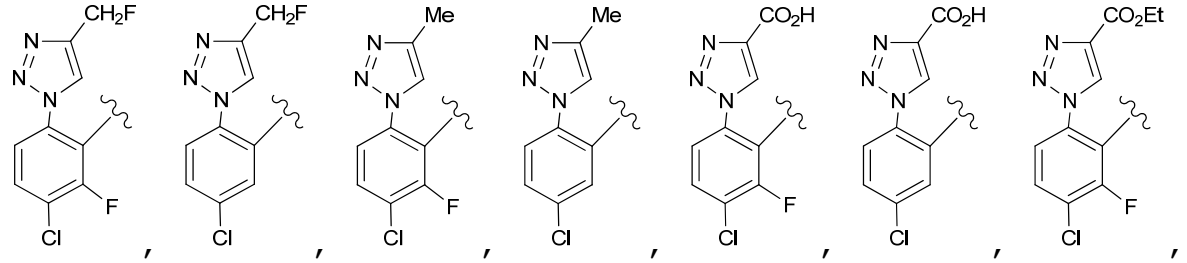

CHF2
N
N
Cl
,

CF3
N
N
Cl
,

CH2C(=O)OEt
N
N
Cl
,

CH2C(=O)OH
N
N
Cl
,

halo
N
N
Cl
,

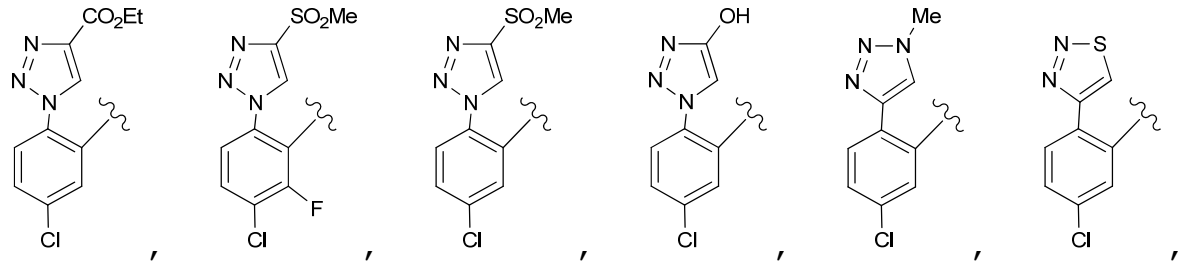

N
NH
Cl
,

N
N
F
Cl
,

Cl
N
N
F
Cl
,

Cl
N
N
Cl
,

CN
N
N
F
Cl
,

CN
N
N
Cl
,

CF3
N
N
F
Cl
,

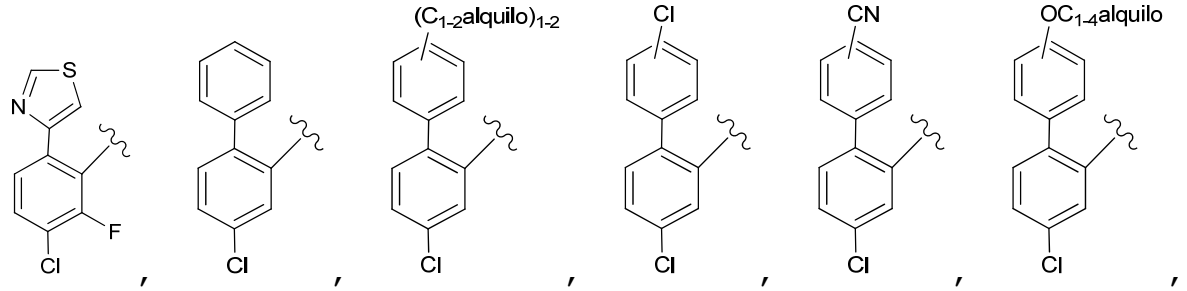

CF3
N
N
Cl
,

N
N
F
Cl
,

N
N
Cl
,

OC1-4alquilo
N
N
F
Cl
,

OC1-4alquilo
N
N
Cl
,

(CH2)nOH
N
N
F
Cl
,

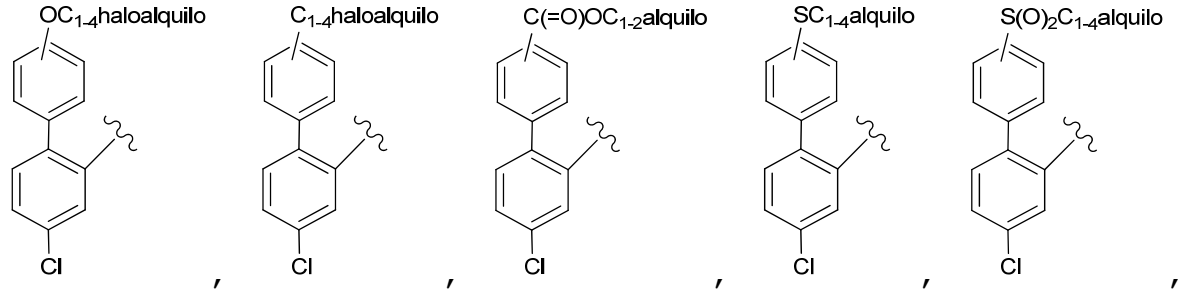

(CH2)nOH
N
N
Cl
,

N
N
F
Cl
,

N
N
Cl
,

Si(C1-4alquilo)3
N
N
F
Cl
,

Si(C1-4alquilo)3
N
N
Cl
,

Br
N
N
F
Cl
,

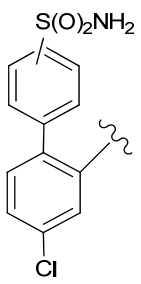
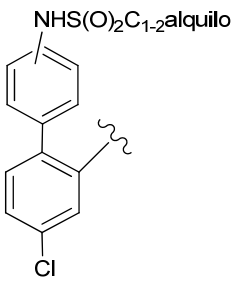
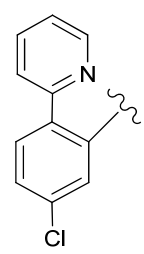
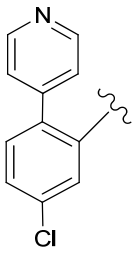
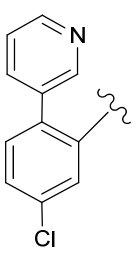
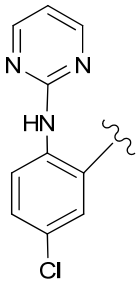
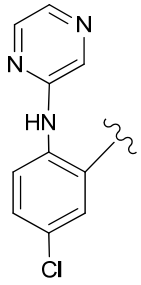
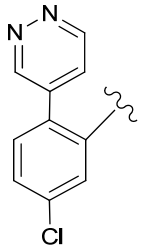
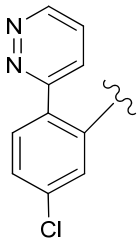
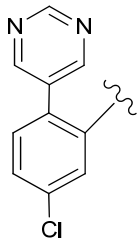
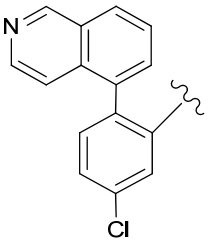
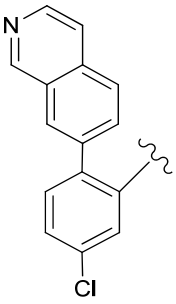
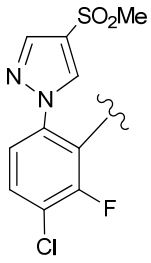
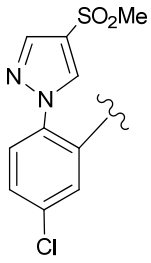
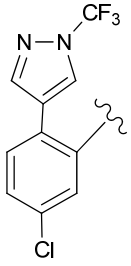
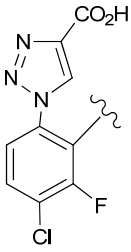
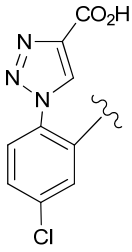
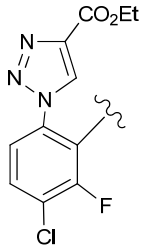
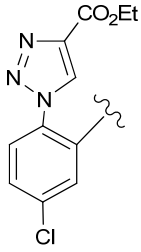
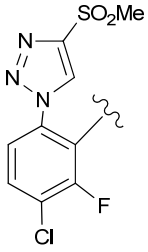
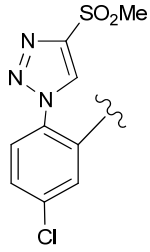
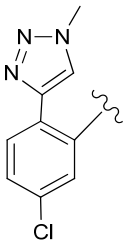
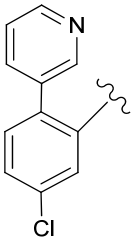
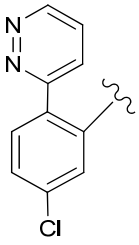
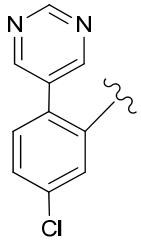
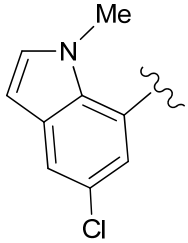
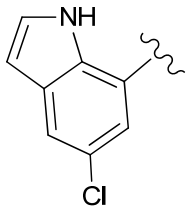
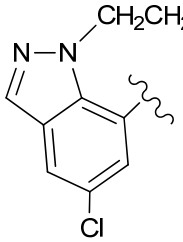
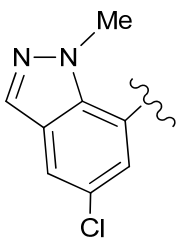

Br
C(O)NH2
C(O)NH2
N-OH
C
NH2
CHF2
CHF2
N
N
N
Cl
F

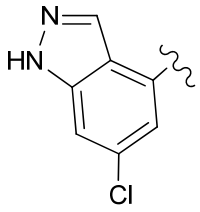

CH2F
CH2F
Me
Me
CO2H
CO2H
CO2Et
N
N
N
Cl
F

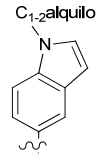

CO2Et
SO2Me
SO2Me
OH
Me
N-N
N-S
N
N
N
Cl
F

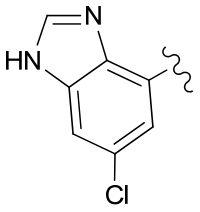

S
N
F
(C1-2alquilo)1-2
Cl
CN
OC1-4alquilo
Cl


OC1-4haloalquilo
C1-4haloalquilo
C(=O)OC1-2alquilo
SC1-4alquilo
S(O)2C1-4alquilo
Cl


S(O)2NH2
Cl
,

NHS(O)2C1-2alquilo
Cl
,

N
Cl
,

N
Cl
,

N
Cl
,

N
N
HN
Cl
,

N
N
HN
Cl
,

N
N
Cl
,

N
N
Cl
,

N
N
Cl
,

N
Cl
,

N
Cl
,

SO2Me
N
N
F
Cl
,

SO2Me
N
N
Cl
,

CF3
N
N
Cl
.

CO2H
N
N
F
Cl
,

CO2H
N
N
Cl
,

CO2Et
N
N
F
Cl
,

CO2Et
N
N
Cl
,

SO2Me
N
N
F
Cl
,

SO2Me
N
N
Cl
,

N
N
Cl
,

N
Cl
,

N
N
Cl
,

N
N
Cl
,

Me
N
Cl
,

NH
Cl
,

CH2CH2OH
N
N
Cl
,

Me
N
N
Cl
,



, 

y 

;

W se selecciona independientemente de CHR^1, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

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

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, F, C_{1-4} alquilo e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, =O, F, CHF_2, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CH_3, CN, $-(CH_2)_{0-2}$-OH, OC_{1-4} alquilo, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{0-1}$-C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo y $-NHC(=O)OC_{1-4}$ alquilo;

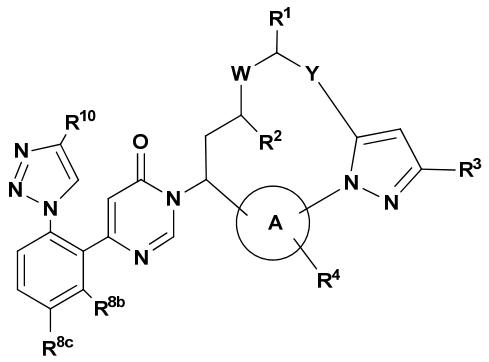
R^{3c} se selecciona independientemente de H, CF_2H, CF_3, C_{1-4} alquilo y CD_3;

R^4 se selecciona independientemente de H, F y C_{1-4} alquilo; y

R^7 es H; y

otras variables son como se definieron anteriormente en la Fórmula (IIa).

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (V):



(V)

o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

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

W se selecciona independientemente de CHR^{1a}, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

R^1 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de H y F;

R^2 se selecciona independientemente de H e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, haloalquilo y C_{1-4}alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), F, CN, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, C(=O)OH, $-S(=O)_2C_{1-4}$alquilo y $-NHC(=O)OC_{1-4}$ alquilo;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, CF_3 y CN;

R^5 se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, amino sustituido), $-(CH_2)_n-$ C_{3-10} carbociclilo y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros,

en donde el carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^6 se selecciona independientemente de $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH_2, $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y $-O-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^7 se selecciona independientemente de H, F, Cl y metilo;

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-O$-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$ y $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$;

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

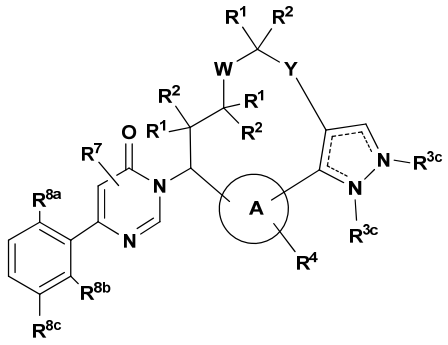
R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y

R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo; y

n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2; y

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (VI):



(VI)

o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde:

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

W se selecciona independientemente de $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

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

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, halógeno, CF_3, C_{1-6} alquilo e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, haloalquilo y C_{1-4}alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{0-2}$-OH, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{0-2}$-$C(=O)OH$ y $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo; solo un R^{3c} está presente en el anillo;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, CF_3 CN, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y un heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, arilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^5 se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, amino sustituido), $-(CH_2)_n$-C_{3-10} carbociclilo y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^6 se selecciona independientemente de $-(CH_2)_n$-OH, =O, NH_2, $-(CH_2)_n$-CN, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n$-$C(=O)OH$, $-(CH_2)_n$-$C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n$-OC_{1-4} alquilo, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y -O-$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^7 se selecciona independientemente de H, F y metilo;

R^{8a} se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN,

OCH_3, OCF_3, CH_3, $C(=O)CH_3$, CHF_2, CF3, CCH_3F_2, OCHF2, arilo, C_{3-6} cicloalquilo y heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R^{10};

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $CONR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$ y $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$;

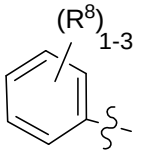
R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

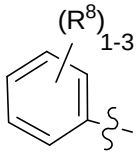
R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

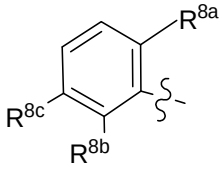
n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2; y

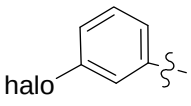
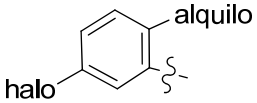
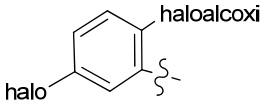
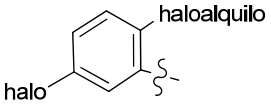
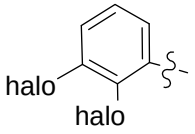
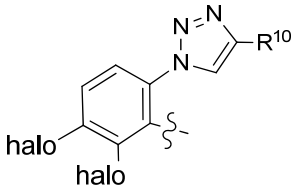
p, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2.

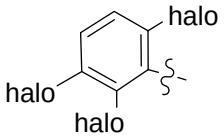
En una modalidad, G^1 se selecciona independientemente

del grupo que consiste en  , en donde R^8 se selecciona, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en H, halógeno, CN, C_{1-6} alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y heterociclilo de 4 a 6 miembros.

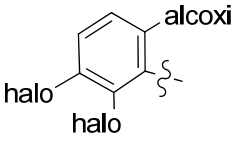
En otra modalidad, G^1 es  en donde R^8 se selecciona, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en H, halógeno, CN, metilo, etilo, CF_3 CHF_2, OMe, OEt, OCF_3, $OCHF_2$, arilo, C_{3-6} cicloalquilo y heterociclilo de 4 a 6 miembros.

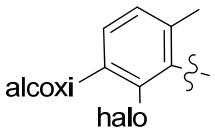
En otra modalidad, G^1 es  y se selecciona del grupo

que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,

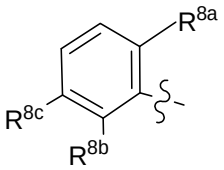


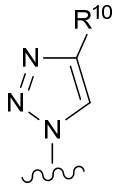
,



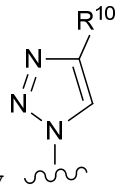
, y 

.

En otra modalidad, G^1 es 

, en donde R^{8a}, R^{8b} y R^{8c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, OCH_3, CF_3 CH_3, $OCHF_2$ y 

.

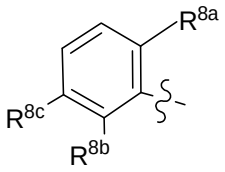
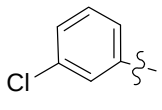
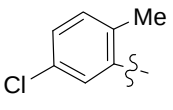
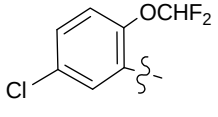
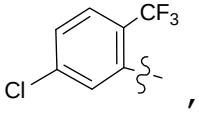
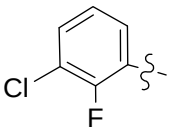
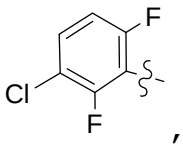
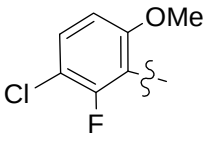
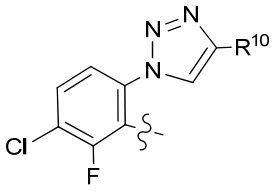
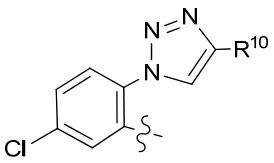
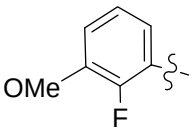
En otra modalidad, R^{8a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, OCH_3, $OCHF_2$ y 

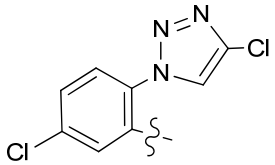
.

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

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

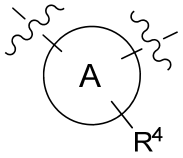
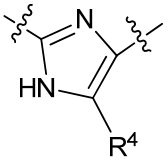
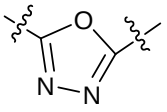
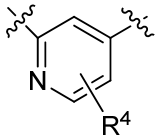
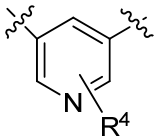
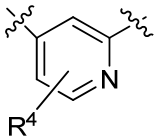
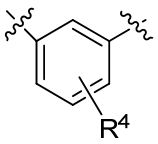
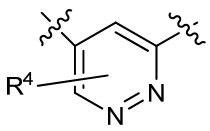
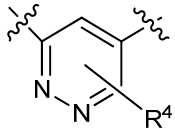
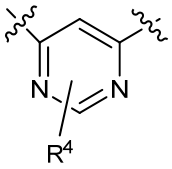
En otra modalidad, R^{8c} es Cl.

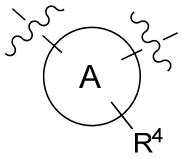
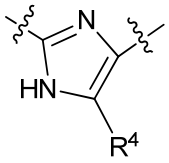
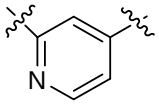
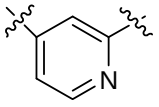
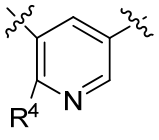
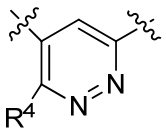
En otra modalidad, G^1 se  selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

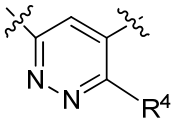
En otra modalidad, G^1 es  .

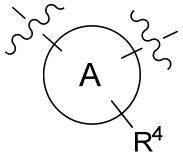
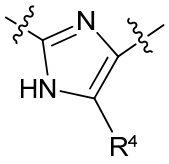
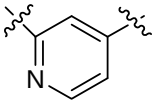
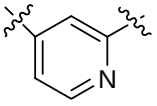
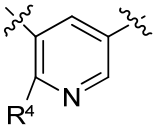
En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de las Fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVb), (V) y (VI) o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, solvatos o profármacos de aquellos, en donde el anillo A se selecciona independientemente del grupo que consiste en imidazol,

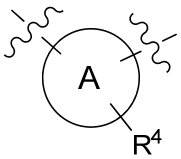
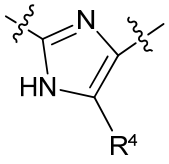
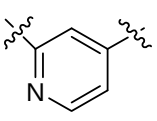
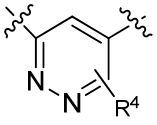
oxadiazol, piridina, piridinona, piridazina, piridazinona y fenilo.

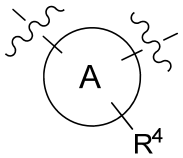
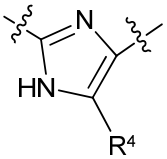
En otra modalidad,  se selecciona independientemente del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

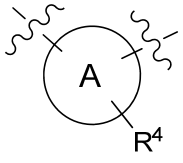
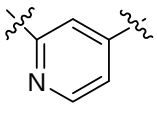
En otra modalidad,  se selecciona independientemente del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  y

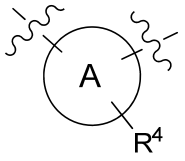
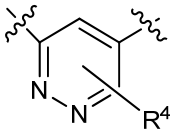
 .

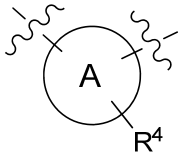
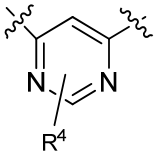
En otra modalidad,  se selecciona independientemente del grupo que consiste en  ,  ,  y  .

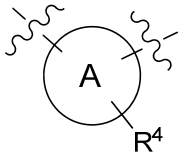
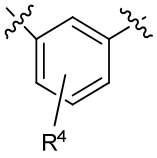
Aun en otra modalidad,  se selecciona independientemente del grupo que consiste en  ,  y  .

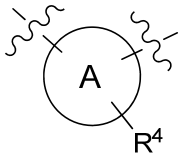
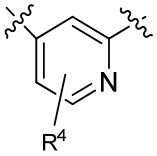
En otra modalidad,  es  .

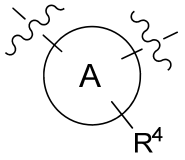
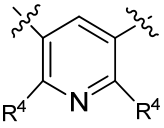
En otra modalidad,  es  .

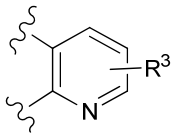
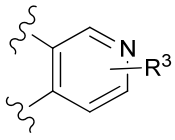
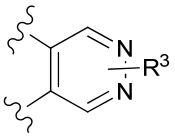
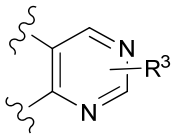
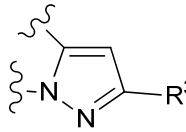
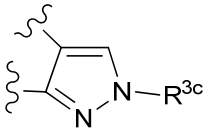
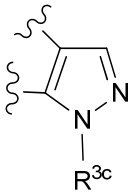
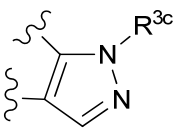
En otra modalidad,  es  .

En otra modalidad,  es  .

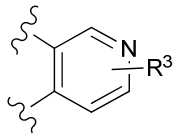
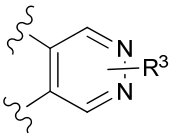
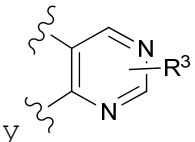
En otra modalidad,  es  .

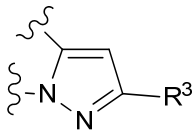
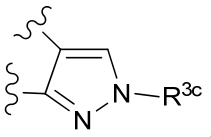
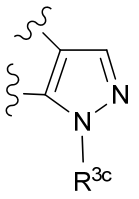
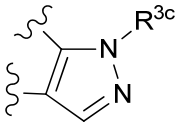
En otra modalidad,  es  .

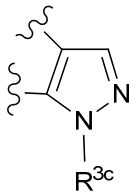
En otra modalidad,  es  .

En otra modalidad, el anillo B se selecciona independientemente de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  ;

En otra modalidad, el anillo B se selecciona

independientemente de z,  ,  y  ;

En otra modalidad, el anillo B se selecciona independientemente de,  ,  ,  y  ;

En otra modalidad, el anillo B es  , en donde R^{3c} se selecciona independientemente de H, CHF_2, CD_3, CH_3 y SO_2CH_3.

En otra modalidad, R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, F y C_{1-4} alquilo.

En otra modalidad, R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo e isopropilo.

En una modalidad, R^2 se selecciona, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en H y C_{1-4} alquilo.

En otra modalidad, R^2 se selecciona, independientemente en cada caso, del grupo que consiste en H y metilo.

En otra modalidad, uno de R^1 y R^2 es H, y el otro es metilo;

En otra modalidad, R^1 y R^2 juntos son =O;

En una modalidad, el anillo B es heteroarilo de 5 miembros que comprende átomos de carbono y heteroátomos seleccionados de N y NR^{3c}; R^3 se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ y $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$; R^{3c} se selecciona independientemente de H, haloalquilo, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6; R^5 se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo), $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6; R^6 se selecciona independientemente de OH, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10}.

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de:

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[(pirimidin-2-il)amino]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

2-[4-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo;

ácido 2-[4-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-1-il]acético;

2-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)acetonitrilo;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-4,5,8-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

ácido 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico;

(9R,13S)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1,3-tiazol-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9***S***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9S,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-

il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-ihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-

triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

1-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-

1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;

1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-

1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4,10-dimetil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-metoxi-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(10*R*,14*S*)-5-cloro-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carboxamida;

1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^{2}H_{3}$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona; trifluoroacetato;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-

tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético;

trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético;

trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético;

trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético;

trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-

il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo, trifluoroacetato;

(9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo, trifluoroacetato;

trifluoroacetato del ácido (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1***H***-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxílico;

trifluoroacetato del ácido (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxílico;

trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-

1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-$^{2}H_{2}$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(10***R***,14***S***)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, ***bis***-trifluoroacetato;

trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-($^{2}H_{3}$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9***R***,13***S***)-13-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(10***R***,14***S***)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-

1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, ***bis***-trifluoroacetato;

(9***R***,13***S***)-3-(difluorometil)-9-metil-13-(4-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,17-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(10***R***,14***S***)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, ***bis***-trifluoroacetato;

(9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(9***R***,13***S***)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona;

(9***S***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-10-fluoro-9-metil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-11-fluoro-9-metil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*S*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(Â²Hâ,ƒ)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carbonitrilo;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-

(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de(13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-13-(4-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9***R***,13***S***)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9***R***,13***S***)-13-[4-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-

1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-carbonitrilo;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-({3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi} metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(hidroxilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9***R***,13***S***)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;

trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9***S***,13R)-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13R)-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(piridin-3-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9***R***,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9***R***,13***S***)-3-(difluorometil)-9-metil-13-(6-oxo-4-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-3-(difluorometil)-13-(4-{5-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-ihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

5-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)piridin-3-carbonitrilo;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoato de metilo

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-

(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

ácido 4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoico;

(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-13-{6-oxo-4-[5-(propan-2-il)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carbonitrilo;

(*9R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13*S*)-3-(difluorometil)-13-(4-{5-etil-2-[4-

(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9***S***,13***S***)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{5-cloro-4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9***R***,13***S***)-3-(difluorometil)-13-(4-{4-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9***R***,13***S***)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-fenilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-1-etil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{5-bromo-4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-3-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona;

(10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(6-cloro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

4-[(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il]piperidin-1-carboxilato de metilo;

(9*R*,13*S*)-13-(4-{4-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-

1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-iodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

N-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)carbamato, trifluoroacetato;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-15-io-15-olato;

trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-

(piridin-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-(piridin-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(5-bromo-4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-4-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{4,5-dicloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-

1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-[4-(1-bencil-5-cloro-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-[4-(5-cloro-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(6-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(10R,14S)-3-cloro-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

N-bencil-4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzamida;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

1-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(9R,13S)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;

1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-propil-1H-pirazol-4-

il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-(piridin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo;

N-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-(difluorometoxi)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-3-(difluorometil)-13-(4-{5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-

metoxipiridin-2-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

3-[(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il]benzonitrilo;

trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(5-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(1H-

pirazol-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-4-(pirazin-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{3-cloro-6-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-[4-(5-cloro-1H-indol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-[4-(6-cloro-1H-indazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-metoxipirazin-2-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-17-

carbonitrilo;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[(pirazin-2-il)amino]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(4-hidroxipirimidin-5-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo;

(9R,13S)-13-[4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-metansulfonil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metansulfonil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-

1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo;

(9R,13S)-13-[4-(2,5-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

trifluoroacetato de (9R,13R)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

ácido 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-

3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,5,8-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-[4-(6-cloro-1-metil-1H-indazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-

3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(6-hidroxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-hidroxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(piridazin-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(2-hidroxipirimidin-5-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piperidin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-

fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(1H-imidazol-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

N-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-hidroxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[(pirimidin-4-il)amino]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[2-(aminometil)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(piridin-2-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(6-metoxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-

metoxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-hidroxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-metilfenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3-clorofenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3-metoxifenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(2-metilfenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(2-clorofenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)fenil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

4-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)bencen-

1-sulfonamida;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometoxi)fenil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

N-[3-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)fenil]metansulfonamida;

3-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)benzonitrilo;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3-metansulfonilfenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

4-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)benzoato de metilo;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3-metilfenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

4-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)benzonitrilo;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(isoquinolin-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

3-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)benzoato de metilo;

N-[4-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-

il}fenil)fenil]metansulfonamida;

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[3-(trifluorometil)fenil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-clorofenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(piridin-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(isoquinolin-7-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(pirimidin-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona;

2-[4-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo;

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona; y

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención presentan valores de Ki del factor XIa o calicreína plasmática de ≤ 10 µM.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención presentan valores de Ki del factor XIa o calicreína plasmática de ≤ 1 µM.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención presentan valores de Ki del factor XIa o calicreína plasmática de ≤ 0.5 µM.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención presentan valores de Ki del factor XIa o calicreína plasmática de ≤ 0.1 µM.

II. OTRAS MODALIDADES DE LA INVENCIÓN

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquellos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un proceso para obtener un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un intermediario para obtener un compuesto de la presente invención.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una

composición farmacéutica que también 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 combinación de estos. Preferentemente, los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de estos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, que comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento y/o la profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquellos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel, para usar en la terapia.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel, para usar en la terapia para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

En otra modalidad, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer y un segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquel, y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado de un inhibidor del factor Xa, tal como apixaban, rivaroxaban, betrixaban, edoxaban, un agente anticoagulante, un agente plaquetario, un agente inhibidor de trombina, tal como dabigatran, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es, al menos, un agente seleccionado de warfarina, heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, pentasacáridos sintéticos, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxen, sulindac, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, eribaxaban, sulfinpirazona, piroxicam,

ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, desulfatohirudin, activador plasminógeno tisular, activador plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Preferentemente, los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de estos.

El trastorno tromboembólico incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos. Algunos ejemplos de trastornos tromboembólicos incluyen, entre otros, angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, accidente isquémico transitorio, apoplejía, ateroesclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un

método para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno inflamatorio, que comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento y/o la profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquellos. Algunos ejemplos de trastornos inflamatorios incluyen, entre otros, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para la profilaxis de una enfermedad o afección en donde está involucrada la actividad de la calicreína plasmática, que comprende administrar a un paciente que necesita el tratamiento y/o la profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un solvato de aquellos.

La enfermedad o la afección en donde está involucrada la actividad de la calicreína plasmática incluyen, entre otras, agudeza visual disminuida, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, nefropatía, miocardiopatía, neuropatía, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis, inflamación,

choque séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria adulta, coagulación intravascular diseminada y cirugía de derivación (“*bypass”)* cardiopulmonar.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o consecutivo en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu ni de sus atributos esenciales. Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención expuestos en la presente. Cabe destacar que todas las modalidades de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra modalidad, a fin de describir modalidades adicionales. Además, cabe destacar que cada elemento individual de las modalidades es su propia modalidad independiente. Asimismo, cualquier elemento de una modalidad tiene como fin que se lo combine con cualquier otro elemento de cualquiera de las modalidades para describir una modalidad adicional.

III. QUÍMICA

En toda la descripción y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o una fórmula química determinada abarca todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y racematos de estos, en caso de que existan los isómeros. A menos que se indique los contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas se encuentran 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 esos isómeros estables se contemplan 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 aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante la resolución de formas racémicas o mediante síntesis de materiales de inicio ópticamente activos. Todos los procesos que se usan para preparar los compuestos de la presente invención y los intermediarios allí elaborados se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. En función de las condiciones del

proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutral) o salina. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales se encuentran dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Un ácido o base libre se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, las formas libres y sus sales pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en donde los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se redisponen en consecuencia. Cabe destacar que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, están incluidas en la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros cuya constitución es idéntica, pero que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término “enantiómero” se refiere a un par de especies moleculares que son imágenes especulares de ellas mismas y no pueden superponerse. El término “diastereómero” se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término “racemato” o “mezcla racémica” se refiere a una composición

compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición equimolar 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 como se describe en la presente para indicar configuraciones atómicas con respecto a una molécula nuclear, y se pretende usarlos como se define en la literatura (IUPAC Recommendations 1996, ***Pure y Applied Chemistry***, 68:2193-2222 (1996)).

El término “quiral” se refiere a la característica estructural de una molécula que hace que sea imposible su superposición sobre su imagen especular. El término “homoquiral” se refiere a un estado de pureza enantiomérica. El término “actividad óptica” se refiere al grado al cual una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales hace rotar un plano de luz polarizada.

Como se usan en la presente, los términos "alquilo" o "alquileno" incluyen grupos de hidrocarburo saturados alifáticos de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo, "C_1 a C_{10} alquilo" o "C_{1-10} alquilo" (o alquileno) incluyen grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, y C_{10} alquilo. De manera adicional, por ejemplo, "C_1 a C_6 alquilo" o "C_{1-6} alquilo" indican un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El

grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido con al menos un hidrógeno que se reemplaza por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, 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 usan "C_0 alquilo" o "C_0 alquileno", denotan un enlace directo. "Alquilo" también incluye deuteroalquilo, tal como CD_3.

Los términos "alquenilo" o "alquenileno" incluyen cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más, preferentemente, de uno a tres, enlaces dobles de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, "C_2 a C_6 alquenilo" o "C_{2-6} alquenilo" (o alquenileno) incluyen grupos C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6 alquenilo; tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

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

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Las expresiones "C_1 a C_6 alcoxi" o "C_{1-6} alcoxi" (o alquiloxi) incluyen grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6 alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi y isopropoxi) y *t*-butoxi. Alcoxi también incluye deuteroalcoxi, tal como OCD_3. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representan un grupo alquilo como se definió anteriormente con una cantidad de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, metilo-S- y etilo-S-.

"Halo" o "halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. El término "haloalquilo" incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo", que incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

Los términos "haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la

cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "C_1 a C_6 haloalcoxi" o "C_{1-6} haloalcoxi" incluyen grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 y C_6 haloalcoxi. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, entre otros, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representan un grupo haloalquilo, como se definió anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término “amino”, como se usa en la presente, se refiere a $-NH_2$.

Como se usa en la presente, la expresión “amino sustituido” se refiere a los términos definidos más adelante que tienen el sufijo “amino”, tales como “arilamino”, “alquilamino”, “arilamino”, etc.

Como se usa en la presente, el término “alcoxicarbonilo” se refiere a un grupo alcoxi unido a la porción molecular de origen mediante un grupo carbonilo.

Como se usa en la presente, el término “alcoxicarbonilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo alcoxicarbonilo.

Como se usa en la presente, el término "alquilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo alquilo.

Como se usa en la presente, el término “alquilcarbonilo”

se refiere a un grupo alquilo unido a la porción molecular de origen mediante un grupo carbonilo.

Como se usa en la presente, el término “alquilcarbonilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo alquilcarbonilo.

Como se usa en la presente, el término "aminosulfonilo" se refiere a $-SO_2NH_2$.

Como se usa en la presente, el término “arilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos arilo.

Como se usa en la presente, el término “arilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo arilo.

Como se usa en la presente, el término “arilcarbonilo” se refiere a un grupo arilo unido a la porción molecular de origen mediante un grupo carbonilo.

Como se usa en la presente, el término “arilcarbonilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo arilcarbonilo.

El término “ciano”, como se usa en la presente, se refiere a CN.

Como se usa en la presente, el término “cicloalquilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo cicloalquilo.

Como se usa en la presente, el término “cicloalquilcarbonilo” se refiere a un grupo cicloalquilo

unido a la porción molecular de origen mediante un grupo carbonilo.

Como se usa en la presente, el término “cicloalquilcarbonilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo cicloalquilcarbonilo.

Como se usa en la presente, el término “cicloalquiloxi” se refiere a un grupo cicloalquilo unido a la porción molecular de origen mediante un átomo de oxígeno.

Como se usa en la presente, el término "dialquilamino” se refiere a NR_2, en donde R es un grupo alquilo. Los dos grupos alquilo son iguales o diferentes.

Como se usa en la presente, el término “haloalcoxi” se refiere a un grupo haloalquilo unido a la porción molecular de origen mediante un átomo de oxígeno.

Como se usa en la presente, el término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con 1, 2, 3 o 4 átomos de halógeno.

Como se usa en la presente, el término “haloalquilamino” se refiere a -NHR, en donde R es un grupo haloalquilo.

El término “carbonilo” se refiere a C(=O) o C(O).

Los términos “carboxilo” o “carboxilo” se refieren a C(=O)OH.

Los términos "carboxiléster" y "oxicarbonilo" se refieren a los grupos --C(O)O-alquilo, --C(O)O-alquilo sustituido, --C(O)O-alquenilo, --C(O)O-alquenilo sustituido,

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

Los términos "aminoacilo" o "amida", o los prefijos "carbamoílo", "carboxamida", "carbamoílo sustituido" o "carboxamida sustituida" se refieren al grupo -C(O)NRR, en donde cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido.

Como se usa en la presente, el término "haloalquilcarbonilo" se refiere a un grupo haloalquilo unido a la porción molecular de origen mediante un grupo carbonilo.

Como se usa en la presente, el término "haloalquilcarbonilamino" se refiere a -NHR, en donde R es un grupo haloalquilcarbonilo.

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

Como se usa en la presente, el término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo alcoxi unido a la porción molecular de origen mediante un grupo carbonilo.

Los términos “hidroxi” o “hidroxilo” se refieren a OH.

Como se usa en la presente, el término "tiol" significa -SH. Un tiol se puede sustituir con un sustituyente descrito en la presente, en particular, alquil(tioalquilo), aril(tioarilo) o alcoxi(tioalcoxi).

Como se usa en la presente, el término "sulfonilo", usado solo o relacionado con otros términos, tales como alquilsulfonilo o arilsulfonilo, se refiere a los radicales divalentes $-SO_2$. En aspectos de la invención, el grupo sulfonilo puede estar unido a un hidroxilo sustituido o no sustituido, grupo alquilo, grupo éter, grupo alquenilo, grupo alquinilo, grupo arilo, grupo cicloalquilo, grupo cicloalquenilo, grupo cicloalquinilo, grupo heterocíclico, carbohidrato, péptido o derivado de péptidos.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclizados, que incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Las expresiones "C_3 a C_7 cicloalquilo" o "C_{3-7} cicloalquilo" incluyen grupos C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7 cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo, se incluyen en la definición de "cicloalquilo".

Como se usan en la presente, "carbociclilo" o "residuo

carbocíclico" incluyen cualquier anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico estable de 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8 miembros, o cualquier anillo de hidrocarburo bicíclico o tricíclico de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12 o 13 miembros; y cualquiera de ellos puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de carbociclilos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano (decalin), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralin). Como se indicó anteriormente, los anillos en puente también se incluyen en la definición de carbociclilo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). A menos que se especifique lo contrario, los carbociclilos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término “carbociclilo”, este incluye “arilo”. Un anillo con puente se produce cuando uno o más átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo

está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usan en la presente, las expresiones "carbociclilo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos carbocíclicos estables de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo de benzo fusionado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros, que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en la presente puede sustituirse con cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de grupo carbocíclico bicíclico son, entre otros, 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. Las porciones arilo se conocen y se describen, por ejemplo, en Lewis, R.J., ed., ***Hawley's Condensed Chemical Dictionary***, 13.ª edición, J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997).

Las expresiones "C_6 o C_{10} arilo" o "C_{6-10} arilo" se refieren a fenilo y naftilo. A menos que se especifique lo

contrario, "arilo", "C_6 o C_{10} arilo" o "C_{6-10} arilo" o "residuo aromático" pueden ser no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos, preferentemente, con 1 a 3 grupos, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H y CO_2CH_3.

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

Como se usan en la presente, las expresiones "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" significan un anillo estable heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9,10, 11, 12, 13 o 14 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos mencionados anteriormente se fusiona con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y $S(O)_p$, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede ser sustituido o no

sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente se pueden sustituir en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Opcionalmente, se puede cuaternizar un nitrógeno en el heterociclilo. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclilo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclilo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclilo", se pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclilos incluyen, entre otros, acridinilo, azetidinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benztiazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4a*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo,

isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen compuestos spiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclilos

anteriores.

Los ejemplos de heterociclilos de 5 a 10 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benztetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benztiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclilos de 5 a 6 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen compuestos spiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclilos

anteriores.

Como se usan en la presente, las expresiones "heterociclilo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos heterocíclicos estable de 9 o 10 miembros, que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo de heteroarilo de 5 miembros, un anillo de heteroarilo de 6 miembros o un anillo de benzo, cada uno fusionado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclilo de 5 miembros; un heterociclilo de 6 miembros o un carbociclilo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclilo).

El grupo heterocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en la presente se puede sustituir en carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclilo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad

total de átomos S y O en el heterociclilo no sea mayor de 1.

Los ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, entre otros, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usan en la presente, las expresiones "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" significan hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro del anillo heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benztiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo son 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 de azufre se pueden oxidar

opcionalmente (es decir, N→O y $S(O)_p$, en donde p es 0, 1 o 2).

Los anillos en puente también se incluyen en la definición de heterociclilo. Un anillo en puente se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos en puente incluyen, entre otros, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "contraión" se usa para representar una especie de carga negativa, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

Cuando un anillo punteado se usa en una estructura anular, esto indica que la estructura anular puede ser saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Como se indica en la presente, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo que no es de 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), se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los

sustituyentes ceto no están presentes en las porciones aromáticas. Cuando un sistema anular (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se sustituye con un grupo carbonilo o un enlace doble, significa que el grupo carbonilo o el enlace doble es parte (es decir, está dentro) del anillo. Los enlaces dobles del anillo, como se usan en la presente, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

Cuando existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir a N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de esta invención. Por ello, se considera que los átomos de nitrógeno indicados y reivindicados incluyen el nitrógeno indicado y su derivado de N-óxido (N→O).

Cuando cualquier variable ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada uno de los otros casos. Por ello, por ejemplo, si se muestra que un grupo se sustituye con 0-3 grupos R, el grupo se puede sustituir opcionalmente con hasta tres grupos R, y en cada caso, R se selecciona independientemente de la definición de R. Asimismo, se admiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables si tales combinaciones dan como

resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, el sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el cual el sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula determinada, el sustituyente se puede unir a través de cualquier átomo en ese sustituyente. Las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables se admiten solo si las combinaciones dan como resultado en compuestos estables.

La frase "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se emplea en la presente para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica ni otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

Como se usa en la presente, la expresión "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a derivados de los compuestos en donde el compuesto de origen es modificado mediante la preparación de sales ácidas o básicas de aquel. Los ejemplos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otras, sales de

ácidos orgánicos o minerales de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las que derivan 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, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico e isotónico.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de la presente invención se pueden sintetizar del compuesto de origen que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general, las sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estoiquiométrica de la base o del ácido adecuados en agua, en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general,

se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden hallar listas de sales adecuadas en ***Remington's Pharmaceutical Sciences***, 18.ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya descripción se incorpora en la presente como referencia.

Además, los compuestos de la Fórmula I pueden tener formas de profármacos. Cualquier compuesto que se convertirá ***in vivo*** para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de la Fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención. En el estado de la técnica, se conocen varias formas de profármacos. Para obtener ejemplos de los derivados de profármacos, véanse:

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

b) Bundgaard, H., 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); y

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

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que funcionan como profármacos que se hidrolizan en el cuerpo para obtener los compuestos de la Fórmula I por sí mismos. Preferentemente, tales profármacos se administran de manera oral, dado que la hidrólisis ocurre en muchos casos principalmente con la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral se puede usar cuando el éster ***per se*** sea activo, o en los casos en los que la hidrólisis se produzca en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de la Fórmula I incluyen C_{1-6}alquilo, C_{1-6}alquilbencilo, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, C_{1-6} alcanoiloxi-C_{1-6}alquilo (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), C_{1-6}alcoxicarboniloxi-C_{1-6}alquilo (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables conocidos que se usan, por ejemplo, con penicilina y cefalosporina. Tales ésteres se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en el estado de la técnica.

La preparación de profármacos es conocida en el estado de la técnica y se describe, por ejemplo, en King, F.D., ed., ***Medicinal Chemistry: Principles and Practice***, The Royal

Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (1994); Testa, B. et al., ***Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology***, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Suiza (2003); Wermuth, C.G., ed., ***The Practice of Medicinal Chemistry***, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que ocurren en estos compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A fin de brindar ejemplos generales y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene el doble de masa del hidrógeno común. El deuterio puede representarse mediante símbolos, tales como "^{2}H" o "D". El término "deuterado" en la presente, por sí mismo o utilizado para modificar un compuesto o grupo, se refiere a un reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que se unen al carbono con un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C.

Por lo general, los compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado etiquetado de manera isotópica en lugar de un reactivo no etiquetado. Los compuestos tienen una variedad de usos

posibles, por ejemplo, como estándares y reactivos para determinar la capacidad de un posible compuesto farmacéutico de fijarse a proteínas o receptores diana, o para compuestos de imagen de esta invención fijados a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Un "compuesto estable" y una "estructura estable" indican un compuesto que es suficientemente potente para sobrevivir al aislamiento en una mezcla de reacción en grado útil de pureza y la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, $S(O)_2H$ ni S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas solventes, orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la fijación al hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas solventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de solvente en el solvato pueden estar presentes con una distribución regular y/o desordenada. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estoiquiométrica o no estoiquiométrica de las moléculas de solvente. El "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen, entre otros, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En general, los métodos de

solvatación son conocidos en el estado de la técnica.

Las abreviaturas que 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, “µ” para microlitro o microlitros, “N” para normal, “M” para molar, “mmol” para milimol o milimoles, “min” para minuto o minutos, “h” para hora u horas, “rt” para temperatura ambiente, “RT” para tiempo de retención, “RBF” para matraz de fondo redondo, “atm” para atmósfera, “psi” para libras por pulgada cuadrada, “conc.” para concentrado, “RCM” para metátesis con cierre de anillo, "sat" o "sat'd" para saturado, “SFC” para cromatografía de fluido supercrítico, "MW" para peso molecular, "mp" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, “MS” o "Esp. de masa" para espectroscopía de masa, “ESI” para espectrometría de masa por ionización de electrospray, “HR” para alta resolución, “HRMS” para espectrometría de masa de alta resolución, “LCMS” para cromatografía de líquidos/espectrometría de masa, “HPLC” para cromatografía de líquidos de alta presión, “RP HPLC” para HPLC de fase inversa, “TLC” o “tlc” para cromatografía de capa delgada, “RMN” para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto

nuclear Overhauser, "^{1}H" para protón, "δ" para delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multipleto, "br" para amplio, "Hz" para hertz, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas por las personas del oficio de nivel medio.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
i-Pr	isopropilo
Bu	butilo
i-Bu	isobutilo
t-Bu	*terc*-butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc o BOC	*terc*-butiloxicarbonilo
Boc_2O	dicarbonato de di-*terc*-butilo
AcOH o HOAc	ácido acético
$AlCl_3$	cloruro de aluminio
AIBN	azobisisobutironitrilo
acuoso	ac.
BBr_3	tribromuro de boro
BCl_3	tricloruro de boro

BEMP	2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
Reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato
Cbz	carbobenciloxi
DCM o CH_2Cl_2	diclorometano
CH_3CN o ACN	acetonitrilo
$CDCl_3$	deutero-cloroformo
$CHCl_3$	cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido *meta*-cloroperbenzoico
Cs_2CO_3	carbonato de cesio
$Cu(OAc)_2$	acetato de cobre (II)
CuI	yoduro de cobre(I)
$CuSO_4$	sulfato de cobre(II)
Cy_2NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-beniziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida

DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
cADN	ADN complementario
Dppp	(*R*)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiamintetraacético
(*S,S*)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometansulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)bencen(1,5-ciclooctadien)rodio(I)
Et_3N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et_2O	dietiléter
EtOH	etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio

Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetilen)(triiciclohexilfosfin)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilouronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etansulfónico
Hex	hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H_2O_2	peróxido de hidrógeno
H_2SO_4	ácido sulfúrico
IBX	ácido 2-iodoxibenzoico
$InCl_3$	cloruro de indio(III)
reactivo de Jones	CrO_3 en H_2SO_4 acuoso, 2 M
K_2CO_3	carbonato de potasio
K_2HPO_4	fosfato de potasio dibásico
K_3PO_4	fosfato de potasio tribásico
KOAc	acetato de potasio
K_3PO_4	fosfato de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio

MeOH	metanol
$MgSO_4$	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
$NaHCO_3$	bicarbonato de sodio
Na_2CO_3	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na_2SO_3	sulfito de sodio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH_3	amoníaco
NH_4Cl	cloruro de amonio
NH_4OH	hidróxido de amonio
NH_4COOH	formiato de amonio
NMM	N-metilmorfolina
OTf	triflato o trifluorometansulfonato
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio(II)
Pd/C	paladio sobre carbón
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II)
Ph_3PCl_2	dicloruro de trifenilfosfina

PG	grupo protector
$POCl_3$	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
rt	temperatura ambiente
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetisilil)etoximetilo
SiO_2	óxido de sílice
$SnCl_2$	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra-*n*-butilamonio
TBN	nitrito de *t*-butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
$TMSCHN_2$	trimetilsilildiazometano
T3P®	ácido propanfosfónico anhidro
TRIS	tris(hidroximetil) aminometano
pTsOH	ácido p-toluensulfónico

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por las personas del oficio de nivel medio en el campo de la síntesis orgánica, que se describen con mayor detalle en la Sección VI.

IV. BIOLOGÍA

Si bien la coagulación de sangre es esencial para la regulación de una hemostasia del organismo, también se involucra en diversas afecciones patológicas. En la

trombosis, un coágulo de sangre, o trombo, puede formar y obstruir la circulación localmente, y provoca isquemia y lesiones en los órganos. De manera alternativa, en un proceso conocido como embolia, el coágulo se puede desplazar y, posteriormente, quedarse atrapado en una vena distal, en donde vuelve a provocar isquemia y lesiones en los órganos. Las enfermedades que surgen de la formación de trombos patológicos se refieren en conjunto como trastornos tromboembólicos e incluye síndromes coronarios agudos, angina inestable, infarto de miocardio, fibrilación auricular, trombosis en la cavidad del corazón, apoplejía isquémica, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, accidente isquémico transitorio y embolia pulmonar. Además, la trombosis ocurre en superficies artificiales en contacto con la sangre, que incluye sondas, stents, válvulas cardíacas artificiales y membranas de hemodiálisis.

Algunas afecciones contribuyen al riesgo de desarrollar trombosis. Por ejemplo, las alteraciones de la pared vascular, cambios en el flujo sanguíneo y alteraciones en la composición del compartimiento vascular. Estos factores de riesgo se conocen en conjunto como tríada de Virchow. (Colman, R.W. et al., eds., ***Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice***, 5.ª edición, p. 853, Lippincott Williams & Wilkins (2006)).

Los agentes antitrombóticos se administran frecuentemente a pacientes con riesgo de desarrollar enfermedades tromboembólicas debido a la presencia de uno o más factores de riesgo predisponentes de la tríada de Virchow para prevenir la formación de un trombo oclusivo (prevención primaria). Por ejemplo, en el marco de una cirugía ortopédica (por ejemplo, reemplazo de cadera y rodilla), un agente antitrombótico se administra frecuentemente antes del procedimiento quirúrgico. El agente antitrombótico contrarrestra el estímulo protrombótico ejercido por las alteraciones en el flujo vascular (estasis), una posible lesión quirúrgica en la pared vascular, además de cambios en la composición de la sangre debido a la respuesta de la fase aguda relacionada con la cirugía. Otro ejemplo del uso un agente antitrombótico para la prevención primaria es la dosificación con aspirina, un inhibidor de la activación de plaquetas, en pacientes con riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares trombóticas. Los factores de riesgo reconocidos en este marco incluyen edad, género masculino, hipertensión, diabetes mellitus, alteraciones de lípidos y obesidad.

Los agentes antitrombóticos también se indican para la prevención secundaria, después de un episodio trombótico inicial. Por ejemplo, a los pacientes con mutaciones en el factor V (también conocido como factor V Leiden) y factores

de riesgo adicionales (por ejemplo, embarazo), se les administran anticoagulantes para prevenir la reaparición de la trombosis venosa. Otro ejemplo implica la prevención secundaria de episodios cardiovasculares en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio o síndrome coronario agudo. En un marco clínico, una combinación de aspirina y clopidogrel (u otras tienopiridinas) se pueden usar para prevenir un segundo episodio trombótico.

Los agentes antitrombóticos también se administran para tratar el estado de la enfermedad (es decir, detener su desarrollo) después de que haya comenzado. Por ejemplo, los pacientes que presentan trombosis venosa profunda se tratan con anticoagulantes (es decir, heparina, warfarina o LMWH) para prevenir el crecimiento adicional de la oclusión venosa. Con el transcurso del tiempo, estos agentes también ocasionan un retroceso del estado de la enfermedad, ya que el equilibrio entre los factores protrombóticos y las vías anticoagulantes/profibrinolíticas se modifica en favor de estas últimas. Algunos ejemplos del lecho vascular arterial incluyen el tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio o síndrome coronario agudo con aspirina y clopidogrel para prevenir el crecimiento adicional de oclusiones vasculares y, eventualmente, producen una regresión de oclusiones trombóticas.

Por ende, los agentes antitrombóticos se usan

ampliamente para la prevención primaria y secundaria (es decir, profilaxis o reducción de riesgos) de trastornos tromboembólicos, además del tratamiento de un proceso trombótico existente. Los fármacos que inhiben la coagulación de la sangre, o anticoagulantes, son "agentes esenciales para la prevención y el tratamiento de trastornos tromboembólicos" (Hirsh, J. et al., ***Blood***, 105:453-463 (2005)).

Una forma alternativa de inicio de la coagulación funciona cuando la sangre se expone a superficies artificiales (por ejemplo, durante hemodiálisis, cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea, injertos de los vasos, sepsis bacteriana), en superficies celulares, receptores celulares, residuos celulares, ADN, ARN y matrices extracelulares. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción de la superficie del factor XII produce un cambio conformacional en la molécula del factor XII, lo que facilita la activación de las moléculas activas proteolíticas del factor XII (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) tiene varias proteínas diana, que incluyen precalicreína plasmática y el factor XI. La precalicreína plasmática activa también activa el factor XII, lo que produce una amplificación de la activación por contacto. De manera alternativa, la serina proteasa prolilcarboxilpeptidasa puede activar la calicreína plasmática que forma un complejo con cininógeno de alto peso

molecular en un complejo de multiproteínas formado en la superficie de células y matrices (Shariat-Madar et al., ***Blood***, 108:192-199 (2006)). La activación por contacto es un proceso mediado por la superficie responsable, en parte, de la regulación de la trombosis y la inflamación, y está mediada, al menos en parte, por vías fibrinolíticas, de complemento, de quininógeno/quinina y otras vías humorales y celulares (para una reseña, consulte 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)). La importancia biológica del sistema de activación por contacto para enfermedades tromboembólicas está respaldada por el fenotipo de los ratones deficientes del factor XII. Más específicamente, los ratones deficientes del factor XII se protegieron de la oclusión vascular trombótica en diversos modelos de trombosis, además de modelos de apoplejía, y el fenotipo de los ratones deficientes de XII era idéntico a los ratones deficientes de XI (Renne et al., ***J. Exp. Med.***, 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., ***J. Exp. Med.***, 203:513-518 (2006)). El hecho de que el factor XI se encuentre corriente abajo del factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de ratones deficientes de XII y XI sugiere que el sistema de activación por contacto podría cumplir una función de gran importancia en la activación del

factor XI ***in vivo***.

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

Además de los mecanismos de activación por retroalimentación descritos anteriormente, la trombina activa el inhibidor de fibrinólisis activado por trombina (TAFI, por sus siglas en inglés), una carboxipeptidasa plasmática que escinde los residuos de lisina y arginina del terminal C en fibrina, y reduce la capacidad de la fibrina de mejorar la activación del plasminógeno dependiente del activador plasminógeno tipo tisular (tPA). En presencia de anticuerpos al FXIa, la lisis de coágulos se puede producir de manera más

rápida independientemente de la concentración de TAFI plasmático. (Bouma, B.N. et al., ***Thromb. Res.***, 101:329-354 (2001).) Por ende, se espera que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y profibrinolíticos.

Las pruebas adicionales para los efectos antitromboembólicos del factor XI diana se deriva de los ratones deficientes en el factor XI. Se ha demostrado que todos los ratones protegidos de la deficiencia de fXI de la trombosis de la arteria carótida inducida por cloruro férrico ($FeCl_3$) (Rosen et al., ***Thromb. Haemost.***, 87:774-777 (2002); Wang et al., ***J. Thromb. Haemost.***, 3:695-702 (2005)). Asimismo, la deficiencia del factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de la deficiencia completa de la proteína C (Chan et al., ***Amer. J. Pathology***, 158:469-479 (2001)). Además, los anticuerpos de bloqueo de funciones y de reacción cruzada del babuino con respecto al factor XI humano protegen contra la trombosis de derivación arterial-venosa del babuino (Gruber et al., ***Blood***, 102:953-955 (2003)). Las pruebas para un efecto antitrombótico de inhibidores de moléculas pequeñas del factor XIa también se describe en la publicación de la patente estadounidense N.° 2004/0180855 A1. Al tomarse juntos, estos estudios sugieren que el factor XI diana reducirán la propensión a enfermedades trombóticas y tromboembólicas.

Las pruebas genéticas indican que el factor XI no se

necesita para homeóstasis normal, lo que implica un perfil de seguridad superior del mecanismo del factor XI en comparación con los mecanismos antitrombóticos que compiten. A diferencia de hemofilia A (deficiencia del factor VIII) o hemofilia B (deficiencia del factor IX), las mutaciones del gen del factor XI que producen la deficiencia del factor XI (hemofilia C) dan como resultado solo diátesis sangrante leve a moderada caracterizada, principalmente, por hemorragia posquirúrgica o postraumática, pero raramente espontánea. El sangrado posquirúrgico se produce, en mayor medida, en tejidos con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, cavidad oral y sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican eventualmente mediante la prolongación prequirúrgica de aPTT (sistema intrínseco) sin ningún antecedente de sangrado.

La seguridad en aumento de la inhibición de XIa como una terapia anticoagulante se respalda adicionalmente por el hecho de que los ratones con inactivación del factor XI, que tienen una proteína de factor XI no detectable, se someten a un desarrollo normal, y tienen un tiempo de vida normal. No se observó ninguna prueba de sangrado espontáneo. El aPTT (sistema intrínseco) se prolonga de manera dependiente a la dosis génica. Notablemente, aún después de la estimulación severa del sistema de coagulación (transección de cola), el tiempo de sangrado no es significativamente prolongado en

comparación con camadas heterocigotas y de tipo silvestre. (Gailani, D., ***Frontiers in Bioscience***, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., ***Blood Coagulation and Fibrinolysis***, 8:134-144 (1997).) Al tomarse juntos, estas observaciones sugieren que los altos niveles de inhibición del factor XIa deberían tolerarse bien. Esto ocurre a diferencia de los experimentos de direccionamiento de genes con otros factores de coagulación, que excluyen el factor XII.

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

342:696-701 (2000)).

Asimismo, se prefiere encontrar nuevos compuestos con actividad mejorada en ensayos de coagulación ***in vitro***, en comparación con los inhibidores de la serina proteasa conocidos, tales como el ensayo de tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) o el ensayo de tiempo de protrombina (PT). (para obtener una descripción de los ensayos aPTT y PT consulte Goodnight, S.H. et al., "Screening Tests of Hemostasis", ***Disorders of Thrombosis y Hemostasis: A Clinical Guide***, 2.ª edición, pp. 41-51, McGraw-Hill, Nueva York (2001)).

Asimismo, se prefiere y resulta conveniente encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los inhibidores de la serina proteasa conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplo y no son taxativas: (a) propiedades farmacocinéticas, que incluyen la biodisponibilidad oral, la semivida y la depuración; (b) propiedades farmacéuticas; (c) requisitos de dosis; (d) factores que disminuyen las características de máximo a mínimo de la concentración en sangre; (e) factores que aumentan la concentración del fármaco activo en el receptor; (f) factores que disminuyen la responsabilidad de interacciones farmacológicas clínicas; (g) factores que disminuyen los posibles efectos secundarios adversos, que incluyen la selectividad contra otras dianas

biológicas; y (h) factores que mejoran los costos de fabricación y la viabilidad.

Los estudios preclínicos demostraron efectos antitrombóticos significativos de inhibidores de moléculas pequeñas del factor XIa en el modelo de conejo y rata de la trombosis arterial y venosa, en dosis que preservaron la hemostasia. (Wong P.C. et al., ***Journal of Thrombosis and Thrombolysis***, 32(2):129-137 (Aug. 2011); Schumacher, W. et al., ***Journal of Thrombosis and Haemostasis***, 3(Suppl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., ***Eur. J. Pharmacol.***, 167-174 (2007)). Además, se observa que la prolongación ***in vitro*** de aPTT mediante inhibidores de XIa específicos es un buen pronosticador de la eficacia en los modelos de trombosis. Por ende, la prueba de aPTT ***in vitro*** se puede usar como un sustituido para la eficacia ***in vivo***. Se ha demostrado que los estudios preclínicos y clínicos que utilizan FXI antisentido (ASO) son eficaces en diversos modelos de trombosis venosa y arterial, comparables con warfarina o enoxaparina sin aumento de sangrado (Bueller et al., DOI: 10.1056/NEJMoa1405760 (2014)).

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

Como se usan en la presente, "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una condición patológica en un mamífero, en particular, un ser humano, e incluyen: (a)

inhibir la condición patológica, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar la condición patológica, es decir, causar la regresión de la condición patológica.

Como se usan en la presente, los términos "profilaxis" o "prevención" abarcan el tratamiento preventivo de una condición patológica subclínica en un mamífero, particularmente, en un ser humano, con el fin de reducir la probabilidad de que se produzca una condición patológica clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva en función de factores que se sabe aumentan el riesgo de sufrir una condición patológica clínica, en comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" se pueden dividir en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no presentó una condición patológica clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda ocurrencia de la misma condición patológica o de una similar.

Como se usa en la presente, la "reducción del riesgo" abarca terapias que disminuyen la incidencia del desarrollo de una condición patológica clínica. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una cantidad de un compuesto de la presente invención que es

eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir el factor XIa y/o precalicreína plasmática y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en la presente. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de ingredientes activos que producen el efecto preventivo o terapéutico, ya sea que se administren de manera combinada, serial o simultánea.

Como se usa en la presente, el término "trombosis" se refiere a la formación o a la presencia de un trombo (pl. trombos); que se coagula en un vaso sanguíneo que puede causar isquemia o infarto de los tejidos suministrados por el vaso. Como se usa en la presente, el término "embolia" se refiere a un bloqueo repentino de una arteria mediante un coágulo o material extraño que fue transportado hasta el sitio de incrustación por el torrente sanguíneo. Como se usa en la presente, el término "tromboembolia" se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico transportado por el flujo sanguíneo desde el sitio de origen para tapar otro vaso. La expresión "trastornos tromboembólicos" implica trastornos tanto "trombóticos" como "embólicos" (definidos anteriormente).

Como se usa en la presente, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares o cardiovasculares venosos y trastornos

tromboembólicos en las cavidades cardíacas o en la circulación periférica. Como se usa en la presente, la expresión "trastornos tromboembólicos" también incluye trastornos específicos seleccionados de angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio o infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, accidente isquémico transitorio, apoplejía, ateroesclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis, entre otros. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, entre otros: válvulas protésicas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, ***stents***, oxigenadores de la sangre, derivaciones, puertos de acceso vasculares, dispositivos de asistencia ventricular y corazones o cavidades cardíacas artificiales, e injertos de los vasos. Los procedimientos incluyen, entre otros: ***derivación*** cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otra modalidad, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, apoplejía, ateroesclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de un síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa, fibrilación auricular y trombosis provocada por implantes y dispositivos médicos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, accidente isquémico transitorio, apoplejía, ateroesclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica,

flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa y trombosis producida por implantes o dispositivos médicos.

En otra modalidad, la presente invención provee un método para la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio recurrente, accidente isquémico transitorio, apoplejía, ateroesclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, flebotrombosis, flebotrombosis profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para la profilaxis

secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de síndrome coronario agudo, apoplejía, fibrilación auricular y trombosis venosa.

Como se usa en la presente, el término "apoplejía" se refiere a apoplejía embólica o apoplejía aterotrombótica que surge de trombosis oclusiva en la arteria carótida primitiva, arteria carótida interna o arterias intracerebrales.

Cabe destacar que la trombosis incluye la oclusión del vaso (por ejemplo, después de un ***derivación***) y la reoclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden ser el resultado de afecciones que incluyen, entre otras, ateroesclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicamentos u hormonas, y complicaciones del embarazo.

A menudo, los trastornos tromboembólicos se asocian a pacientes con ateroesclerosis. Los factores de riesgo para la ateroesclerosis incluyen, entre otros, el género masculino, la edad, la hipertensión, los trastornos lipídicos y la diabetes mellitus. Los factores de riesgo de la ateroesclerosis son, al mismo tiempo, factores de riesgo de complicaciones de ateroesclerosis, es decir, trastornos tromboembólicos.

De manera similar, la fibrilación arterial generalmente

se asocia a trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la fibrilación y los trastornos tromboembólicos posteriores incluyen enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad no reumática de la válvula mitral, enfermedad cardiovascular hipertensiva, enfermedad pulmonar crónica y una variedad de anomalías cardíacas misceláneas, así como tirotoxicosis.

Con frecuencia, la diabetes mellitus se asocia a la ateroesclerosis y a trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la el tipo 2 más común incluyen, entre otros, antecedentes familiares, obesidad, inactividad física, raza/etnia, prueba previa de tolerancia a la glucosa o glucosa en ayunas deficiente, antecedentes de diabetes mellitus gestacional o de haber dado a luz a un "bebé grande", hipertensión, colesterol HDL bajo y síndrome del ovario poliquístico.

Los factores de riesgo para la trombofilia congénita incluyen el aumento de mutaciones de funciones en factores de coagulación o la pérdida de mutaciones de funciones en las vías anticoagulantes o fibrinolíticas.

La trombosis se ha asociado a varios tipos de tumores, por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer gastrointestinal y linfoma de Hodgkin o de no Hodgkin. Estudios recientes sugieren que la frecuencia de

cáncer en pacientes con trombosis refleja la frecuencia de un tipo de cáncer en particular en la población general (Levitan, N. et al., ***Medicine*** (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., ***N. Engl. J. Med.***, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., ***JAMA***, 293(6):715-722 (2005)). Por lo tanto, los tipos de cáncer más comunes asociados a la trombosis en los hombres son cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer cerebral y cáncer de pulmón, y en las mujeres, cáncer de mama, cáncer de ovarios y cáncer de pulmón. La tasa de tromboembolismo venoso (VTE) observada en pacientes con cáncer es considerable. Las variaciones de las tasas de VTE entre diferentes tipos de tumores se relacionan, más probablemente, con la selección de la población de pacientes. Es posible que los pacientes con cáncer con riesgo de padecer trombosis tengan algunos de los siguientes factores de riesgos o todos ellos: (i) la etapa del cáncer (es decir, presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) cirugía y terapias contra el cáncer, lo que incluye quimioterapia, y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por ello, la práctica clínica habitual es administrar a los pacientes que tienen tumores avanzados heparina o heparina de bajo peso molecular para prevenir trastornos tromboembólicos. Algunas preparaciones de heparina de bajo peso molecular fueron aprobadas por la FDA para estas indicaciones.

Existen tres situaciones clínicas principales cuando se considera la prevención de VTE en un paciente médico con cáncer: (i) el paciente se encuentra postrado durante períodos prolongados; (ii) el paciente ambulatorio recibe quimioterapia o radiación; y (iii) el paciente tiene sondas venosas centrales permanentes. La heparina no fraccionada (UFH) y la heparina de bajo peso molecular (LMWH) son agentes antitrombóticos eficaces en pacientes con cáncer que se someten a cirugía. (Mismetti, P. et al., ***British Journal of Surgery***, 88:913-930 (2001).)

A. Ensayos ***in vitro***

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de coagulación XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, calicreína plasmática o trombina, se puede determinar usando la correspondiente serina proteasa purificada, respectivamente, y un sustrato de síntesis adecuado. La velocidad de hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico mediante la correspondiente serina proteasa se midió en ausencia y en presencia de los compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato produjo la liberación de pNA (para nitroanilina), que se controló espectrofotométricamente mediante la medición del aumento de absorbancia a 405 nm, o la liberación de AMC (amino metilcoumarina), que se controló espectrofotométricamente mediante la medición del aumento de emisión a 460 nm con

excitación a 380 nm. Una disminución en la velocidad de cambio en la absorbancia o fluorescencia en presencia del inhibidor indica la inhibición de la enzima. Estos métodos son conocidos para la persona del oficio de nivel medio. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante inhibidora, K_i.

Las determinaciones del Factor XIa se realizaron en 50 mM de amortiguador HEPES a pH 7,4 que contenía 145 mM de NaCl, 5 mM de KCl y 0.1 % de PEG 8000 (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific). Las determinaciones se realizaron usando Factor XIa humano purificado a una concentración final de 25-200 pM (Haematologic Technologies) y el sustrato de síntesis S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX o AnaSpec) a una concentración de 0.0002-0.001 M.

Las determinaciones del factor VIIa se realizaron en cloruro de calcio 0.005 M, cloruro de sodio 0.15 M, amortiguador HEPES 0.05 M que contiene 0.1 % de PEG 8000 a un pH de 7,5. Las determinaciones se realizaron usando el factor VIIa humano purificado (Haematologic Technologies) o factor VIIa humano recombinante (Novo Nordisk) a una concentración final del ensayo de 0,5-10 nM, factor tisular soluble recombinante a una concentración de 10-40 nM y el sustrato de síntesis H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; CHROMOGENIX o BMPM-2; AnaSpec) a una concentración de 0.001-0.0075 M.

Las determinaciones del Factor IXa se realizaron en

cloruro de calcio 0.005 M, cloruro de sodio 0.1 M, Refludan (Berlex) 0.0000001 M, base TRIS 0.05 M y 0.5 % de PEG 8000 a un pH de 7.4. Se agregó Refludan para inhibir cantidades pequeñas de trombina en las preparaciones comerciales del factor IXa humano. Las determinaciones se realizaron usando el factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración final del ensayo de 20-100 nM, y el sustrato de síntesis PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefafluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0.0004-0.0005 M.

Las determinaciones del factor Xa se realizaron en amortiguador de fosfato de sodio 0.1 M a un pH de 7.5 que contenía cloruro de sodio 0.2 M y 0.5 % de PEG 8000. Las determinaciones se realizaron usando Factor Xa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración final de ensayo de 150-1000 pM y el sustrato de síntesis S-2222 (Bz-Ile-Glu (gamma-OMe, 50 %)-Gly-Arg-pNA; CHROMOGENIX) a una concentración de 0.0002-0.00035 M.

Las determinaciones del factor XIIa se realizaron en amortiguador HEPES 0.05 M a pH 7,4 que contenía NaCl 0,145 M, KCl 0.05 M y 0.1 % de PEG 8000. Las determinaciones se realizaron usando el factor XIIa humano a una concentración final de 4 nM (American Diagnostica), y el sustrato de síntesis SPECTROZYME® #312 (H-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA.2AcOH; American Diagnostica) a una concentración de 0.00015 M.

Las determinaciones de la calicreína plasmática se realizaron en amortiguador de fosfato de sodio 0.1 M a un pH de 7.5 que contenía cloruro de sodio -0,2 M y 0.5 % de PEG 8000. Las determinaciones se realizaron usando calicreína plasmática humana purificada (Enzyme Research Laboratories) a una concentración de ensayo final de 200 pM, y el sustrato sintético S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; CHROMOGENIX) a una concentración de 0.00008-0.0004 M.

Las determinaciones de la trombina se realizaron en amortiguador de fosfato de sodio 0.1 M a un pH de 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) a una concentración final del ensayo de 200-250 pM, y el sustrato sintético S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX o AnaSpec) a una concentración de 0.0002-0.0004 M.

La constante de Michaelis, K_m, para la hidrólisis del sustrato mediante cada proteasa se determinó a 25 °C o 37 °C en ausencia de inhibidor. Los valores de K_i se determinaron al permitir que la proteasa reaccione con el sustrato en presencia del inhibidor. Las reacciones permitieron realizar períodos de 20-180 minutos (dependiendo de la proteasa), y se midieron las velocidades (velocidad de cambio por absorbancia o fluorescencia en comparación con el tiempo). Las siguientes

relaciones se usaron para calcular los valores K_i:

$(V_{max}*S)/(K_m+S)$;

$(v_o-v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$ para un inhibidor competitivo con un sitio de fijación; o

$v_s/v_o = A + ((B-A)/1 + ((IC_{50}/(I)_n)))$; y

$K_i = IC_{50}/(1 + S/K_m)$ para un inhibidor competitivo

en donde:

v_o es la velocidad de control en ausencia del inhibidor;

v_s es la velocidad en presencia del inhibidor;

V_{max} es la velocidad de reacción máxima;

I es la concentración del inhibidor;

A es la actividad mínima restante (en general, fijada en cero);

B es la actividad máxima restante (en general, fijada en 1.0);

n es el coeficiente de Hill, una medición de la cantidad y la cooperatividad de los sitios de fijación del inhibidor potencial;

IC_{50} es la concentración del inhibidor que produce 50 % de inhibición en condiciones de ensayo;

K_i es la constante de disociación de la enzima: complejo inhibidor;

S es la concentración del sustrato; y

K_m es la constante de Michaelis para el sustrato.

La selectividad de un compuesto se puede evaluar tomando

la relación del valor K_i para una proteasa determinada con el valor K_i para la proteasa de interés (es decir, la selectividad para FXIa en comparación con la proteasa P = K_i para la proteasa P/ K_i para FXIa). Los compuestos con relaciones de selectividad >20 se consideran selectivos.

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de coagulación se puede determinar usando un ensayo de coagulación estándar o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación del plasma en presencia del inhibidor indica 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 se pueden expresar como IC1.5x o IC2x, la concentración del inhibidor necesaria para aumentar el tiempo de coagulación en 1.5 veces o 2 veces, respectivamente, con respecto al tiempo de coagulación en ausencia del inhibidor. Se descubrieron IC1,5x o IC2x mediante interpolación lineal del tiempo de coagulación relativo en comparación con los gráficos de concentración del inhibidor usando una concentración del inhibidor que abarca IC1,5x o IC2x.

Los tiempos de coagulación se determinaron usando plasma humana normal citratado, además de plasma obtenido de diversas especies de animales de laboratorio (por ejemplo, rata o conejo). Se diluyó un compuesto en el plasma

comenzando con 10 mM de solución de reserva de DMSO. La concentración final de DMSO es de menos de 2 %. Los ensayos de coagulación de plasma se realizaron en un analizador de coagulación automatizado (Sysmex, Dade-Behring, Illinois). De manera similar, los tiempos de coagulación se pudieron determinar de las especies de animales de laboratorio o seres humanos a los que se les administraron los compuestos de la invención.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) se determinó usando ACTIN® (Dade-Behring, Illinois), siguiendo las instrucciones en el prospecto. El plasma (0.05 ml) se calentó a 37 °C durante 1 minuto. Se agregó ACTIN® (0.05 ml) al plasma y se incubó durante 2 a 5 minutos más. Se agregó cloruro de calcio (25 mM, 0.05 ml) a la reacción para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación fue el tiempo en segundos desde el momento en que se agrega el cloruro de calcio hasta que se detecta un coágulo.

El tiempo de protrombina (PT) se determinó usando tromboplastina (Innovin, Dade-Behring, Illinois), siguiendo las instrucciones en el prospecto. El plasma (0.05 ml) se calentó a 37 °C durante 1 minuto. Se agregó tromboplastina (0.1 ml) al plasma para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación fue el tiempo en segundos desde el momento en que se agrega la tromboplastina hasta que se detecta un coágulo.

Las determinaciones de quimiotripsina se realizaron en

amortiguador 50 mM de HEPES a pH 7.4 que contenía 145 mM de NaCl, 5 mM de KCl y 0.1 % de PEG 8000 (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific). Las determinaciones se realizaron usando quimiotripsina purificada humana a una concentración final de 0.2-2 nM (Calbiochem) y el sustrato de síntesis S-2586 (Metoxi-Succinilo-Arg-Pro-Tyr-pNA; CHROMOGENIX) a una concentración de 0.0005-0.005 M.

Las determinaciones de la tripsina se realizaron en amortiguador de fosfato de sodio 0.1 M a un pH de 7.5 que contenía cloruro de sodio 0.2 M y 0.5 % de PEG 8000. Las determinaciones se realizaron usando tripsina humana purificada (Sigma) a una concentración final del ensayo de 0.1-1 nM y el sustrato de síntesis S-2222 (Bz-Ile-Glu (gamma-OMe, 50 %)-Gly-Arg-pNA; CHROMOGENIX) a una concentración de 0.0005-0.005 M.

Los ejemplos que se describen a continuación se evaluaron en el ensayo del factor XIa descrito anteriormente, y se descubrió que tienen actividad inhibidora del factor XIa. Se observó un rango de actividad inhibidora del Factor XIa (valores Ki) de ≤ 10 µM (10000 nM).

Los ejemplos que se describen a continuación se evaluaron en el ensayo de calicreína plasmática descrito anteriormente, con algunos ejemplos que tienen el factor XIa y la actividad inhibidora de la calicreína plasmática. Para aquellos ejemplos en los que la actividad inhibidora de la

calicreína plasmática se observó como valores de Ki de ≤10 □M (10000 nM), se informó la actividad inhibidora.

B. Ensayos *in vivo*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos se puede determinar usando modelos de trombosis *in vivo* relevantes, que incluyen modelos de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente *in vivo* y modelos de trombosis de derivación arteriovenosa en conejos in vivo.

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

El modelo ECAT en conejos, descrito en Wong et al. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295:212-218 (2000)), se puede usar en este estudio. Los conejos blancos machos de Nueva Zelanda se anestesiaron con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h de IM) y xilacina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h de IM). Estos anestésicos se complementaron cuando fue necesario. Una sonda de flujo electromagnético se colocó en un segmento de una arteria carótida aislada para controlar el flujo sanguíneo. Se administrarán los agentes de prueba o el vehículo (i.v., i.p., s.c. o por vía oral) antes o después del inicio de la trombosis. El tratamiento con fármacos antes del inicio de la trombosis se usa como modelo de la capacidad de los agentes de prueba para prevenir y reducir el riesgo de la formación del trombo, mientras que la dosificación después del inicio

se usa para modelar de la capacidad para tratar enfermedades trombóticas existentes. La formación del trombo se indujo mediante estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 min a 4 mA usando un electrodo bipolar externo de acero inoxidable. El flujo sanguíneo carotídeo se midió continuamente durante un período de 90 minutos para controlar la oclusión inducida por el trombo. El flujo sanguíneo carotídeo total durante 90 min se calculó mediante la regla trapezoidal. Luego, se determinó el flujo carotídeo promedio durante 90 min mediante la conversión del flujo sanguíneo carotídeo total durante 90 min en el porcentaje del flujo sanguíneo carotídeo de control total, que resultaría si el flujo sanguíneo de control se hubiese mantenido continuamente durante 90 min. El ED_{50} (dosis que aumentó el flujo sanguíneo carotídeo promedio durante 90 min a 50 % del control) de los compuestos se calculó mediante un programa de regresión de mínimos cuadrados no lineales usando la ecuación E_{max} sigmoide de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

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

El modelo de derivación AV en conejos, descrito por Wong et al. (Wong, P.C. et al., ***J. Pharmacol. Exp. Ther.*** 292:351-357 (2000)), se puede usar en este estudio. Los conejos blancos machos de Nueva Zelanda se anestesiaron con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h de IM) y xilacina (10 mg/kg + 10

mg/kg/h de IM). Estos anestésicos se complementaron cuando fue necesario. La arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral se aíslan y se cateterizan. Un dispositivo de derivación AV con solución salina se conecta entre la arteria femoral y las cánulas venosas femorales. El dispositivo de derivación AV consiste en una pieza exterior de tubos Tygon (longitud = 8 cm; diámetro interno = 7,9 mm) y una pieza interna de tubos (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). La derivación AV también contiene un hilo de seda 2-0 de 8 cm de largo (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye de la arteria femoral a través de la derivación AV en la vena femoral. La exposición de la sangre fluida a un hilo de seda induce la formación de un trombo significativo. Cuarenta minutos después, la derivación se desconecta, y se pesa el hilo de seda cubierto con el trombo. Se administrarán los agentes de prueba o el vehículo (i.v., i.p., s.c. o por vía oral) antes de la apertura de la derivación AV. El porcentaje de inhibición de la formación del trombo se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores ID_{50} (dosis que produce 50 % de inhibición de la formación del trombo) se calculan mediante un programa de regresión de mínimos cuadrados no lineales usando la ecuación E_{max} sigmoide de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

El efecto antiinflamatorio de estos compuestos se puede demostrar en un ensayo de extravasación de la tintura de

Evans Blue usando ratones deficientes inhibidores de la C1-esterasa. En este modelo, los ratones recibieron una dosis con un compuesto de la presente invención, la tintura de Evans Blue se inyectó a través de la vena de la cola, y la extravasación de la tintura azul se determinó mediante medios espectrofotométricos de extractos de tejidos.

La capacidad de los compuestos de la presente invención para reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo, como se observó durante los procedimientos cardiovasculares con circulación extracorpórea, se puede evaluar en sistemas de perfusión ***in vitro***, o mediante procedimientos quirúrgicos con circulación extracorpórea en mamíferos de mayor tamaño, que incluyen perros y babuinos. Las lecturas para evaluar el beneficio de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, pérdida reducida de plaquetas, complejos de plaquetas/glóbulos blancos reducidos, niveles de neutrófilo elastasa en plasma reducidos, activación reducida de factores complementarios y activación y/o consumo reducidos de proteínas de activación por contacto (calicreína plasmática, factor XII, factor XI, cininógeno de alto peso molecular, inhibidores de la C1-esterasa).

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como inhibidores de serina proteasas adicionales, en particular, trombina humana, calicreína plasmática humana

y plasmina humana. Debido a su acción inhibidora, estos compuestos se indican para el uso en la prevención o tratamiento de reacciones fisiológicas, que incluyen coagulación de sangre, fibrinólisis, regulación de presión sanguínea e inflamación y cicatrización mediante la clase de enzimas mencionadas anteriormente. Específicamente, los compuestos tienen utilidad como fármacos para el tratamiento de enfermedades que surgen de la elevada actividad de trombina de las serina proteasas mencionadas anteriormente, tales como infarto de miocardio, y como reactivos usados como anticoagulantes en el procesamiento de sangre a plasma para el diagnóstico y otros fines comerciales.

V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas de dosificación orales, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elíxires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También se pueden administrar de manera intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular. En todos estos casos, se utilizan formas de dosificación conocidas por las personas del oficio de nivel medio en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero generalmente

se administran con un portador farmacéutico seleccionado en función de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención con al menos un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico adicional. Un "portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a un medio generalmente aceptado en el estado de la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, por ejemplo, adyuvantes, excipientes o vehículos, tales como diluyentes, conservadores, agentes de relleno, agentes reguladores del flujo, desintegrantes, humectantes, emulgentes, agentes de suspensión, endulzantes, saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, lubricantes y dispersantes, según la naturaleza del modo de administración y las formas de administración de la dosis. Los portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico se formulan de acuerdo con varios factores que se encuentran dentro del ámbito de las personas del oficio de nivel medio. Estos incluyen, entre otros, el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se le administra la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y las indicaciones terapéuticas. Los portadores

aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Los portadores pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes, además del agente activo; estos ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por varios motivos, por ejemplo, la estabilización del agente activo, los aglutinantes, etc., conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Las descripciones de portadores adecuados aceptables desde el punto de vista farmacéutico y los factores involucrados en su selección se pueden encontrar en diversas fuentes de fácil acceso, tales como ***Remington's Pharmaceutical Sciences***, 18.ª edición (1990).

El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención variará, naturalmente, según ciertos factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, la afección médica y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y recetar la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el avance del trastorno

tromboembólico.

A modo orientativo, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará de alrededor de 0.001 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente, de alrededor de 0.01 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día y, con máxima preferencia, de alrededor de 0.1 a alrededor de 20 mg/kg/día. Las dosis intravenosas de máxima preferencia variarán de alrededor de 0.001 a alrededor de 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatros veces por día.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse también mediante administración parenteral (*por ejemplo*, intravenosa, intrarterial, intramuscular o subcutánea). Cuando se administran en forma intravenosa o intrarterial, la dosis puede administrarse de manera continua o intermitente. Además, la formulación puede desarrollarse por vía intramuscular y subcutánea que garantiza la liberación gradual del ingrediente farmacéutico activo. En una modalidad, la composición farmacéutica es una formulación sólida, por ejemplo, una composición secada por aspersión, que se puede usar en el estado en que se encuentra, o a la que el médico o el paciente le agregan solventes y/o

diluyentes antes del uso.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar de manera intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante vías transdérmicas, usando parches transdérmicos para la piel. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de las dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

En general, los compuestos se administran mezclados con diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticos adecuados (conjuntamente denominados portadores farmacéuticos) que se seleccionan de manera adecuada con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elíxires y jarabes, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo se puede combinar con un portador oral, no tóxico, aceptable desde el punto de vista farmacéutico e inerte, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier portador inerte oral, no tóxico, aceptable

desde el punto de vista farmacéutico, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes de desintegración y colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, entre otros, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a polímeros solubles, como portadores de fármacos dirigibles. Esos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano,

polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamidafenol o polietilenoxidopolilisina sustituida con residuos de palmitoílo. Asimismo, 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 poliláctico y poliglicólico, caprolactona de poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles. Las dispersiones sólidas también se denominan dispersiones en estado sólido. En algunas modalidades, cualquier compuesto descrito en la presente se formula como una dispersión secada por aspersión (SDD). Una SDD es una dispersión molecular amorfa de fase única de un fármaco en una matriz polimérica. Es una solución sólida que se prepara disolviendo el fármaco y un polímero en un solvente (por ejemplo, acetona, metanol o similares) y secando por aspersión la solución. El solvente se evapora rápidamente de gotitas que solidifican con rapidez el polímero y la mezcla farmacológica atrapando al fármaco en forma amorfa como una dispersión molecular amorfa.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de alrededor de 1 miligramo a alrededor de 1000 miligramos de ingrediente

activo por unidad de dosificación. Generalmente, en estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo está presente en una cantidad de alrededor de 0.1-95 % en peso en función 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 para fabricar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua del medicamento durante un período de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o con una película para disimular el sabor desagradable y protegerlo de la atmósfera, o pueden estar recubiertos de manera entérica para la desintegración selectiva en el tubo gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes, a fin de aumentar la aceptación por parte del paciente.

En general, el agua, un aceite adecuado, la solución salina, la dextrosa acuosa (glucosa) y las soluciones de azúcares relacionados, y los glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles son portadores adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para la

administración parenteral contienen, preferentemente, una sal hidrosoluble del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si fuera necesario, sustancias amortiguadoras. Los agentes antioxidantes, tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, ya sean solos o en combinación, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan el ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Asimismo, las soluciones parenterales pueden contener conservadores, tales como cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno 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 se combinan los compuestos de la presente invención con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosis diaria puede ser de alrededor de 0.1 a alrededor de 100 miligramos del compuesto de la presente invención y de alrededor de 0.1 a alrededor de 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosis en comprimido, los compuestos de la presente invención, en general, pueden estar presentes en una cantidad de alrededor de 5 a alrededor de 300 miligramos por dosis unitaria, y el segundo anticoagulante en una cantidad de alrededor de 1 a alrededor de 500 miligramos por dosis unitaria.

Cuando los compuestos de la presente invención se

administran en combinación con un agente antiplaquetario, a modo orientativo, generalmente, una dosis diaria puede ser de alrededor de 0.01 a alrededor de 300 miligramos del compuesto de la presente invención y de alrededor de 50 a alrededor de 150 miligramos de agente antiplaquetario, preferentemente, de alrededor de 0.1 a alrededor de 4 miligramos del compuesto de la presente invención y de alrededor de 1 a alrededor de 3 miligramos de agentes antiplaquetarios, por kilogramo de peso corporal del paciente.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con el agente trombolítico, generalmente, una dosis diaria puede ser de alrededor de 0.1 a alrededor de 100 miligramos del compuesto de la presente invención, por kilogramo de peso corporal del paciente y, en el caso de los agentes trombolíticos, la dosis habitual del agente trombolítico cuando se administra solo se puede reducir en alrededor de 50-80 % cuando se administra con un compuesto de la presente invención.

En particular, cuando se suministran como una sola unidad de dosis, es posible que se produzca una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por ello, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosis, se formulan de manera tal que, si bien los ingredientes activos se combinan en una sola unidad de dosis, se minimiza

(es decir, se reduce) el contacto físico entre los ingredientes activos. Por ejemplo, un ingrediente activo se puede recubrir de manera entérica. Mediante el recubrimiento entérico de los ingredientes activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino en el intestino. Uno de los ingredientes activos también se puede recubrir con un material que afecte la liberación sostenida en el tracto gastrointestinal y, además, minimice el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida también se puede recubrir de manera entérica, de manera que la liberación de este componente se produzca en el intestino. Otro enfoque involucraría la formulación de un producto combinado en el que un componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de baja viscosidad u otros materiales adecuados conocidos en el estado de la técnica, a fin de separar aún más los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional contra la interacción con el otro componente.

Estas y otras maneras de minimizar el contacto entre los

componentes de los productos combinados de la presente invención, ya sea que se administren en una sola forma de dosificación o en formas de dosificación separadas, pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio, una vez que lea la presente descripción.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados de activadores del canal de potasio, bloqueadores del canal de potasio, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores del intercambiador de hidrógeno y sodio, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroescleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas de fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensores, inhibidores de la ATPasa, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de la fospodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes contra la osteoporosis, terapias de reemplazo hormonal, moduladores del receptor de hormonas, anticonceptivos orales, agentes contra la obesidad, antidepresivos, ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antineoplásicos, agentes contra úlceras y contra la enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de la hormona

del crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores de colesterol/lípidos y terapias de 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 también comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados de un agente antiarrítmico, un agente antihipertensor, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador 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 también comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados de warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxen, sulindac, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudin,

activador plasminógeno tisular, activador plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa, estreptocinasa o una combinación de estos.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensor seleccionado de inhibidores de ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor beta-adrenérgico, antagonistas del receptor ETA, antagonistas duales del receptor ETA/AT-1, inhibidores de la renina (aliskerin) e inhibidores de la vasopepsidasa, un agente antiarrítimico seleccionado de inhibidores de I_{Kur}, un anticoagulante seleccionado de inhibidores de la trombina, activadores de la antitrombina-III, activadores del co-factor II de la heparina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de la calicreína, antagonistas del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) , inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa e inhibidores del factor Xa, o un agente antiplaquetario seleccionado de bloqueadores de GPIIb/IIIa, bloqueadores de GP Ib/IX , antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), antagonistas del receptor 4 activado por proteasa (PAR-4) , antagonistas del receptor EP3 de la prostaglandina E2, antagonistas del receptor de colágeno, inhibidores de la

fosfodiesterasa-III, antagonistas del receptor $P2Y_1$, antagonistas de $P2Y_{12}$, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de la ciclooxigenasa-1, y aspirina, o una combinación de estos.

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

En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde el agente 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. Las expresiones "administrado en combinación" o "terapia combinada" significan que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran de manera concurrente al mamífero que se trata. Cuando se administra en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en diferentes momentos. De este modo, cada componente se puede administrar por separado, pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos que se pueden administrar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, entre

otros, anticoagulantes, agentes contra la trombina, agentes antiplaquetarios, fibrinolíticos, agentes hipolipidémicos, agentes antihipertensores y agentes antiisquémicos.

Otros agentes anticoagulantes (o agentes inhibidores de la coagulación) que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen warfarina, heparina (ya sea heparina no fraccionada o cualquier heparina de bajo peso molecular disponible en el comercio, por ejemplo, LOVENOX®), pentasacárido sintético, inhibidores de la trombina de actuación directa que incluyen hirudina y argatroban, así como otros inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (por 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 PAI-1 y TAFI activados conocidos en el estado de la técnica.

Como se usa en la presente, la expresión "agentes antiplaquetarios" (o agentes inhibidores de plaquetas) se refiere a agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, al inhibir la agregación, adhesión o secreción con contenido granular de las plaquetas. Estos agentes incluyen, entre otros, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID) conocidos, tales como acetaminophen, aspirina, codeína, diclofenaco, droxicam, fentanilo,

ibuprofeno, indometacina, ketorolac, mefenamato, morfina, naproxen, fenacetino, piroxicam, sufentanilo, sulfinpirazona, sulindac y sales o profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Entre los NSAID, se prefieren aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y piroxicam. Otros agentes inhibidores de plaquetas adecuados incluyen antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa (*por ejemplo*, tirofiban, eptifibatide, abciximab e integrelina), antagonistas del receptor de tromboxano A2 (por ejemplo, ifetroban), inhibidores de tromboxano-A sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa-III (PDE-III) (*por ejemplo*, dipiridamol, cilostazol) e inhibidores de PDE-V (tales como sildenafil), antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1) (*por ejemplo*, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831) y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o profármacos de estos.

Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, son los antagonistas del receptor ADP (difosfato de adenosina), preferentemente, antagonistas de los receptores purinérgicos $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$, con mayor preferencia, $P2Y_{12}$. Los antagonistas del receptor $P2Y_{12}$ preferidos incluyen clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor y cangrelor, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico o profármacos de estos. También se

prefieren los compuestos ticlopidina y clopidogrel, ya que se considera que son más suaves que la aspirina en el tracto gastrointestinal durante el uso. Clopidogrel es un agente aun de mayor preferencia.

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

Como se usa en la presente, la expresión "inhibidores de la trombina" (o agentes contra la trombina) se refiere a inhibidores de la trombina serina proteasa. Al inhibir la trombina, se interrumpen diversos procesos mediados por la trombina, tales como la activación de plaquetas mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas, y/o la secreción del contenido granular plaquetario, que incluye serotonina) y/o la formación de fibrina. Varios inhibidores de la trombina son conocidos por las personas del oficio de nivel medio, y se contempla el uso de estos en combinación con los compuestos de la presente descripción. Estos inhibidores incluyen, entre otros, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatroban, dabigatran, AZD-0837, y aquellos descritos en WO 98/37075 y WO 02/044145, y sales y profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los derivados de boroarginina

y los boropéptidos incluyen N-acetilo y derivados de péptidos de ácido borónico, tales como derivados de ácido a-aminoborónico del terminal C de lisina, ornitina, arginina, homoarginina y los correspondientes análogos de isotiouronio de estos. Como se usa en la presente, el término "hirudina" incluye derivados adecuados o análogos de hirudina, denominados en la presente hirulogos, tales como disulfatohirudina.

Como se usa en la presente, la expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos) se refiere a agentes que lisan los coágulos sanguíneos (trombos). Estos agentes incluyen el activador de plasminógeno tisular (TPA, natural o recombinante) y sus formas modificadas, anistreplasa, urocinasa, estreptocinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplaso (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de la trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa, y XIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores de los inhibidores del activador de plasminógeno tisular), inhibidores de TAFI activado, inhibidores de alfa-2-antiplasmina y complejo activador anisoilado plasminógeno/estreptocinasa, que incluyen sales o profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Como se usa en la presente, el término "anistreplasa" se refiere al complejo activador anisoilado plasminógeno/estreptocinasa, como se describe, por ejemplo,

en la solicitud de patente europea N.° 028,489, cuya descripción se incorpora en la presente por referencia. Como se usa en la presente, el término "urocinasa" se refiere a una urocinasa de cadena doble y simple, y la última también se refiere en la presente como prourocinasa.

Ejemplos de agentes reductores de colesterol/lípidos adecuados y terapias de perfil lipídico, para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa (*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 ejemplo*, inhibidores de HOE-402, PCSK9), fijadores de ácido biliar (*por ejemplo*, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico o derivados de estos (*por ejemplo*, NIASPAN®), moduladores de GPR109B (receptor de ácido nicotínico), derivados de ácido fenofíbrico (*por ejemplo*, gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y otros moduladores alfa de los receptores activados por proliferadores de peroxisomales (PPAR), moduladores de PPAR delta (*por ejemplo*, GW-501516), moduladores de PPAR gamma (*por ejemplo*, rosiglitazona), compuestos que tienen múltiples funcionalidades para modular las actividades de diversas combinaciones de PPAR alfa, PPAR gamma y PPAR delta, probucol o derivados de estos (*por ejemplo*, AGI-1067), inhibidores de

la absorción de colesterol y/o inhibidores del transportador Niemann-Pick tipo C1 (*por ejemplo*, ezetimibe), inhibidores de la proteína de transferencia de colesteriléster (*por ejemplo*, CP-529414), inhibidores de escualeno sintetasa y/o inhibidores de escualeno epoxidasa o mezclas de estos, acil coenzima A: inhibidores de colesterol aciltransferasa 1 (ACAT) , inhibidores de ACAT2 , inhibidores ACAT1/2 dual, inhibidores del transporte ileal de ácido biliar (o inhibidores del transporte apical del ácido biliar codependiente de sodio), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos en microsomas, moduladores del receptor hepático X alfa (LXR), moduladores de LXRbeta, moduladores de LXR dual alfa/beta, moduladores de FXR, ácidos grasos omega 3 (*por ejemplo*, 3-PUFA), estanoles vegetales y/o ésteres de ácidos grasos de estanoles vegetales (*por ejemplo*, éster de sitoestanol usado en margarina BENECOL®), inhibidores de lipasa endotelial y miméticos funcionales de HDL que activan el transporte de colesterol inverso (*por ejemplo*, derivados de apoAI o miméticos de péptidos de apoAI).

Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con inhibidores de la guanilato ciclasa solubles, inhibidores de la quimasa, inhibidores de ROMK, inhibidores de ACE, inhibidores de ATII, inhibidores de ATR, inhibidores de NEP y otros compuestos para tratar la

insuficiencia cardíaca.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándares o de referencia, por ejemplo, como control o estándar de calidad en pruebas o ensayos que involucran la inhibición de trombina, factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína plasmática. Estos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para usar en investigaciones farmacéuticas que involucran trombina, factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína plasmática. XIa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se podría usar como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con actividad desconocida. Esto le garantizaría al experimentador que el ensayo se llevó a cabo de manera adecuada y le proporcionaría una base para la comparación, en especial, si el compuesto de prueba era un derivado del compuesto de referencia. En el proceso de desarrollo de nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar para evaluar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en ensayos de diagnóstico 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 podría determinar mediante la adición del

sustrato cromogénico pertinente, por ejemplo, S2366 para el factor XIa, a una serie de soluciones que contienen una muestra de prueba, 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 prueba, pero no en la presencia de un compuesto de la presente invención, entonces se podría concluir que el factor XIa estaba presente.

Los compuestos selectivos y extremadamente potentes de la presente invención, aquellos que tienen valores K_i inferiores o iguales a 0.001 µM contra la proteasa diana y mayores o iguales a 0.1 µM contra otras proteasas, también se pueden usar en ensayos de diagnóstico que involucran la cuantificación de trombina, factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína plasmática en muestras de suero. Por ejemplo, la cantidad de factor XIa en las muestras séricas podría determinarse mediante la titulación cuidadosa de la actividad de proteasa en presencia del sustrato cromogénico pertinente, S2366, con un inhibidor del factor XIa potente de la presente invención.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en la presente, un artículo de fabricación pretende incluir, entre otros, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica

ubicada dentro del primer recipiente, en donde la composición comprende: un primer agente terapéutico que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio (como se definió previamente). En otra modalidad, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se definió previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio. El artículo de fabricación también puede comprender: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente. La expresión "que se ubica dentro del primer y segundo recipiente" significa que el recipiente respectivo contiene el ítem dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo que se usa para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede servir para la fabricación, el almacenamiento, el envío y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente pretende abarcar una botella, una jarra, un vial, un matraz, una jeringa, un tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente para fabricar, contener,

almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, entre otros, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsos (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsas y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido al exterior del primer recipiente mediante una cinta, pegamento, una grapa u otro método de unión, o se puede encontrar en el interior del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. De manera alternativa, el prospecto se puede ubicar fuera del segundo recipiente. Cuando se ubica fuera del segundo recipiente, es aconsejable que se una físicamente con cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de sujeción. De manera alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin sujeción física.

El prospecto es una etiqueta, un rótulo, un marcador, etc. que proporciona información relacionada con la composición farmacéutica que se encuentra en el primer recipiente. En general, la información provista es determinada por un ente regulador a cargo del área donde se vende el artículo de fabricación (por ejemplo, la FDA). Con preferencia, el prospecto proporciona específicamente indicaciones para las cuales la composición farmacéutica fue

aprobada. El prospecto puede fabricarse de cualquier material que permita la lectura de la información contenida en él. Preferentemente, el prospecto es un material que se puede imprimir (por ejemplo, papel, plástico, cartón, lámina, papel o plástico adhesivos, etc.) sobre el cual se formó (por ejemplo, se imprimió o aplicó) la información deseada.

Otras características de la invención serán evidentes al analizar la siguiente descripción de las modalidades ilustrativas que se proporcionan para ilustrar la invención y no pretenden limitarla. Los siguientes ejemplos se prepararon, aislaron y caracterizaron con los métodos descritos en la presente.

VI. SÍNTESIS GENERAL QUE INCLUYE ESQUEMAS DE REACCION

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar mediante varios métodos disponibles para las personas del oficio de nivel medio en el campo de la química orgánica (Maffrand, J.P. et al., ***Heterocycles***, 16(1):35-37 (1981)). Los esquemas de reacción de síntesis general para preparar compuestos de la presente invención se describen más adelante. Estos esquemas de reacción son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que puede usar la persona del oficio de nivel medio para preparar los compuestos descritos en la presente. Los diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio.

Además, las diversas etapas de las síntesis se pueden realizar en una secuencia alterna para obtener el o los compuestos deseados.

Los ejemplos de los compuestos de la presente invención preparados mediante los métodos descritos en los esquemas de reacción generales se proporcionan en la sección de intermediarios y ejemplos que se indica más adelante. La preparación de los ejemplos homoquirales se puede llevar a cabo mediante las técnicas conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, los compuestos homoquirales se pueden preparar mediante la separación de los productos racémicos con HPLC preparativa de fase quiral. De manera alternativa, los compuestos de ejemplo se pueden preparar mediante métodos conocidos para obtener productos enriquecidos enantioméricamente. Estos incluyen, entre otros, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en los intermediarios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, lo cual proporciona productos enriquecidos en forma enantiomérica luego de la escisión del auxiliar quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por las personas del oficio de nivel medio en el campo de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los

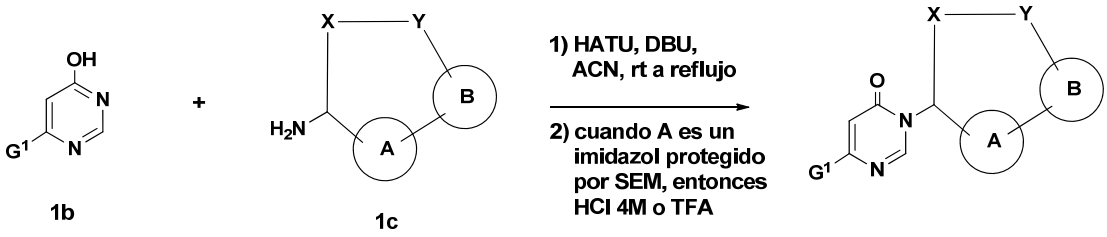
métodos de síntesis conocidos en el campo de la química orgánica sintética o sus variaciones consideradas por las personas del oficio de nivel medio. Los métodos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un solvente o en una mezcla de solventes adecuados para los reactivos y materiales usados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. La persona del oficio de nivel medio en el área de la síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones que se proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un cronograma particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención.

Otra consideración importante en la planificación de cualquier vía de síntesis en esta área es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una explicación con autoridad que describe muchas alternativas para el médico experto es Greene et al. (***Protective Groups in Organic Synthesis***, 4.ª edición, Wiley-Interscience (2006)).

Los compuestos de pirimidinona **1a** representativos de la presente invención se pueden preparar como se describe en el Esquema 1. Mediante el uso de un procedimiento modificado

descrito por Xiao (*Organic Letters*, 11:1421 (2009)), los derivados **1b** de pirimidin-4-ol sustituidos de manera adecuada se pueden acoplar con una amina **1c** macrociclo sustituida de manera adecuada en presencia de HATU y DBU en un solvente, tal como CH_3CN para proporcionar compuestos de pirimidinona **1a**. Cuando el anillo A es un anillo de imidazol protegido por SEM, se usa una etapa de desprotección adicional usando HCl 4N en dioxano o TFA en DCM para obtener los compuestos de la presente invención.

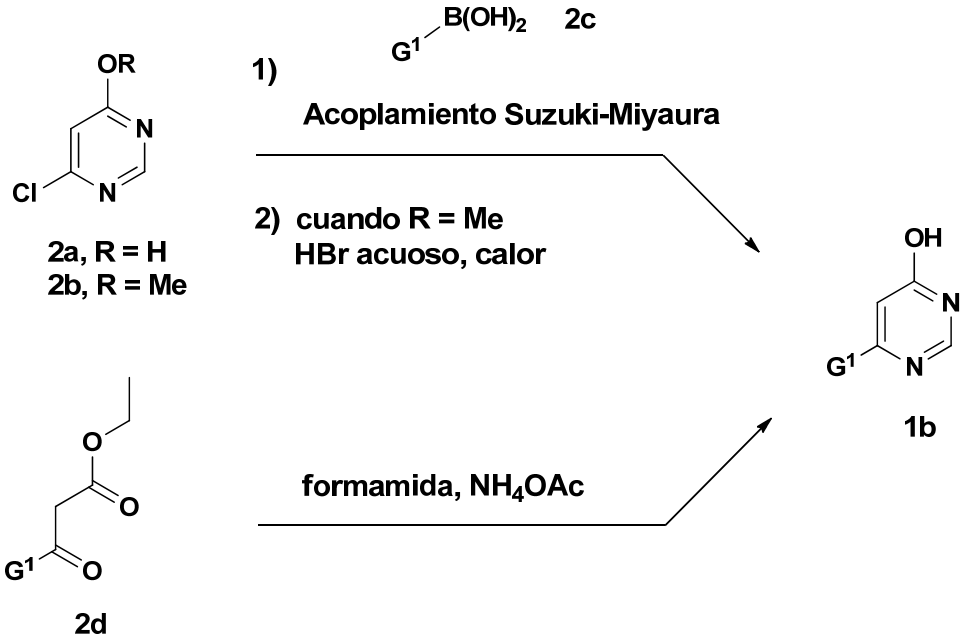
Esquema de reacción 1



El Esquema de reacción 2 describe la síntesis de los derivados 1b de pirimidin-4-ol sustituidos de manera adecuada. Mediante el acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 6-cloropirimidin-4-ol (**2a**) y un ácido o éster heteroarilborónico **2c** sustituidos de manera adecuada en presencia de una base, tal como la base de Hunig o fosfato de potasio tribásico en una mezcla solvente, tal como tolueno y etanol, o THF, mediante el uso de un precatalizador, tal como $Pd(PPh_3)_4$ o Xphos de 2.ª generación se obtiene **1b**. De manera alternativa, cuando se usa 4-cloro-6-metoxipirimidina **2b**, se requiere una etapa de desprotección adicional, usando HBr

acuoso a temperaturas elevadas para proporcionar derivados de pirimidin-4-ol **1b.**

Esquema de reacción 2

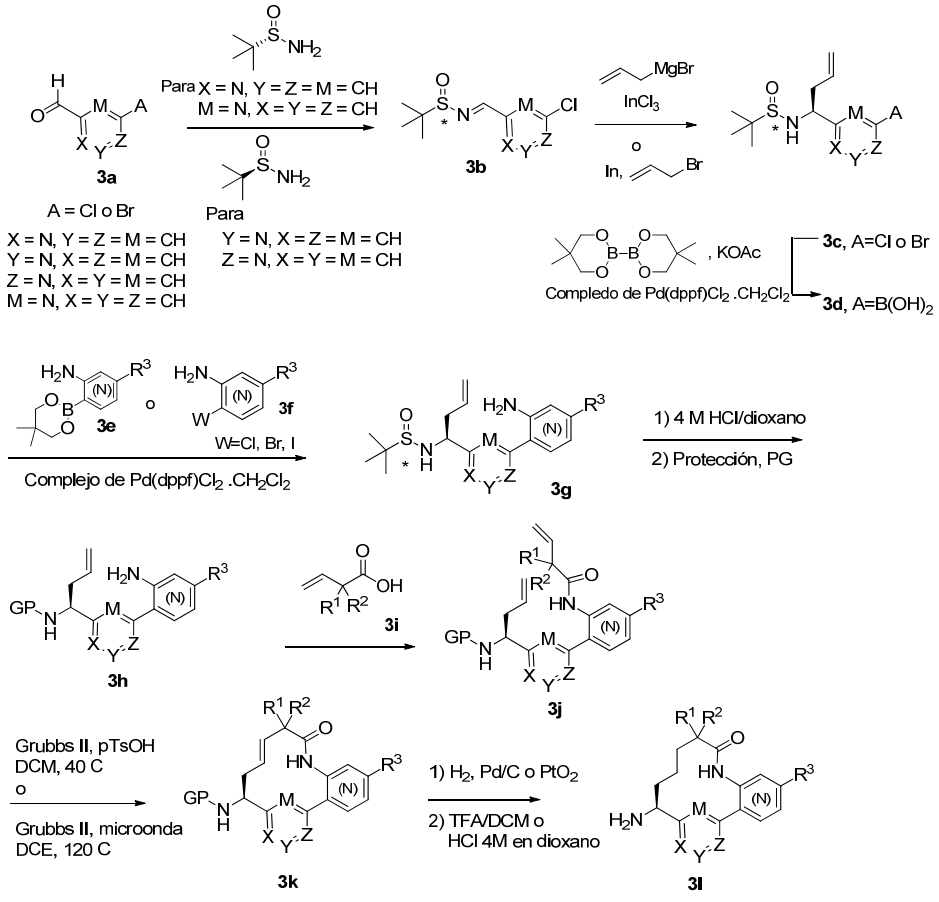


Los intermediarios para la preparación de compuestos de la presente invención, en donde los anillos A y B son un heterociclilo de 6 miembros (ejemplo - piridina), se pueden derivar de los aldehídos **3a** sustituidos de manera adecuada, de acuerdo con el método general representado en el Esquema 3. La condensación de aldehído **3a** (X= N, Y = Z = M = CH), preparado de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Negi (*Synthesis*, 991 (1996)), con (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida en presencia de sulfato de cobre anhidro o carbonato de cesio en un solvente, tal como DCM, produce la sulfinimina **3b** (Ellman, J., *J. Org. Chem.*, 64:1278 (1999)). Mediante un procedimiento modificado descrito por Kuduk

(*Tetrahedron Letters*, 45:6641 (2004)), se pueden agregar reactivos de Grignard sustituidos de manera adecuada, por ejemplo, bromuro de alilmagnesio, a la sulfinimina **3b** para obtener una sulfinamida **3c**, como una mezcla de diastereómeros que se puede separar en varias etapas de la secuencia. La diastereoselectividad para la adición de bromuro de alilmagnesio a sulfinimina **3b** se puede mejorar usando cloruro de indio(III) de acuerdo con un procedimiento modificado de Xu (Xu, M-H, *Organic Letters*, 10(6):1259 (2008)). El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 4-cloropiridina **3c** y un ácido o éster aril o heteroarilborónico sustituidos de manera adecuada **3e** en presencia de una base, tal como fosfato de potasio, en una mezcla de solventes, tal como DMSO y H_2O, o DMF, mediante el uso de un precatalizador, tal como el complejo de Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2 produce **3g**. De manera alternativa, se puede usar el acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el ácido borónico **3d** y un haluro de heteroarilo sustituido de manera adecuada **3f** para preparar **3g**. La interconversión del grupo protector se puede lograr en dos etapas para obtener **3h**. De manera alternativa, la interconversión del grupo protector se puede producir inicialmente en **3c** y luego el acoplamiento de Suzuki Miyaura. Luego, la anilina **3h** se puede acoplar con un ácido carboxílico sustituido de manera adecuada **3i** usando T3P® y una base, tal como piridina, para obtener la amida **3j**. Mediante un procedimiento modificado descrito por Lovely (*Tetrahedron Letters*, 44:1379 (2003)), después del pretratamiento

con ácido *p*-toluensulfónico para formar el ión de piridinio, **3j** se puede ciclizar mediante metátesis con cierre de anillo usando un catalizador, tal como Catalizador Grubbs de 2° generación, en un solvente adecuado, tal como DCM, DCE o tolueno, a temperatura elevada, para obtener el macrociclo que contiene piridina **3k.** El alqueno se puede reducir con hidrógeno en paladio sobre carbón u óxido de platino y, posteriormente, desproteger con TFA en DCM o HCl 4 M en dioxano para obtener la amina **3l.** Los compuestos de la Fórmula **3l** se pueden convertir en los compuestos de la presente invención de acuerdo con el Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 3



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

En los casos en los que los ácidos borónicos sustituidos de manera adecuada no se encuentren disponibles en el comercio, se puede modificar este enfoque, en donde un haluro de heteroarilo se somete a un acoplamiento mediado por paladio con una especie de diboro, tal como diboro de bis(pinacolato) o bis(neopentil glicolato)diboro, para obtener los correspondientes intermediarios 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano o 5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborolano mediante el método de Ishiyama, T. et al. (***J. Org. Chem.***, 60(23):7508-7510 (1995)). De manera alternativa, este mismo intermediario se puede preparar

mediante la reacción del haluro intermediario con el dialcoxihidroborano correspondiente, como se describe en Murata et al. (*J. Org. Chem.*, 62(19):6458-6459 (1997)). Los intermediarios de pinacolato de boro se pueden usar en lugar de ácidos borónicos para acoplar los haluros o triflatos de arilo/heteroarilo, o el intermediario de pinacolato de boro se puede convertir en los ácidos borónicos. De manera alternativa, los ácidos borónicos correspondientes se pueden preparar mediante intercambio de metal-halógeno del haluro de arilo/heteroarilo, con la inactivación del reactivo de trialcoxiborato y la absorción acuosa para proporcionar los ácidos borónicos (Miyaura, N. et al., *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995)).

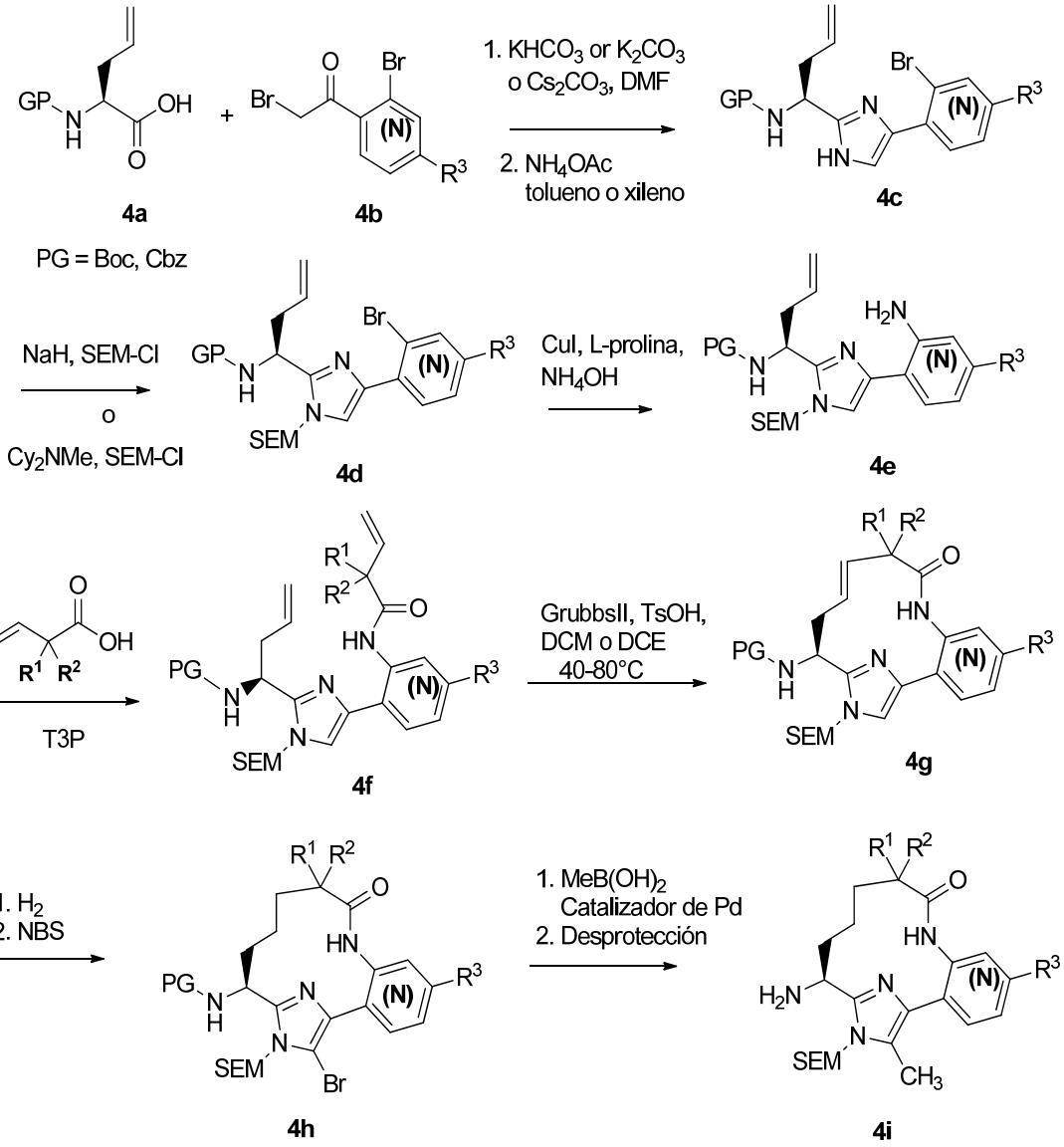
También se comprende que el alcance de la síntesis de los intermediarios se puede extender más allá del uso de la metodología de acoplamiento de Suzuki-Miyaura ya que los precursores de los haluros o triflatos de heteroarilo antes descritos también son precursores de las metodologías de acoplamiento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

Los intermediarios para la preparación de los compuestos de la presente invención, en donde el anillo A es un anillo

de imidazol, se pueden preparar de una alilglicina protegida adecuadamente por N (**4a**) de acuerdo con el método general indicado en el Esquema 4 (Contour-Galcera et al., ***Bioorg. Med. Chem. Lett.***, 11(5):741-745 (2001)). La condensación de **4a** con una alfa-bromo-cetona sustituida de manera adecuada que tiene un grupo heteroarilo (**4b**) en presencia de una base adecuada, tal como bicarbonato de potasio, carbonato de potasio o carbonato de cesio en un solvente adecuado, tal como DMF, proporciona un intermediario de cetoéster que se puede ciclizar para obtener un imidazol (**4c**) calentándolo en presencia de acetato de amonio en exceso en un solvente, tal como tolueno o xileno. Esta última transformación se puede realizar convenientemente a pequeña escala a 160 °C en un reactor de microondas o a gran escala sometiendo la mezcla a reflujo mientras se elimina agua con una trampa Dean-Stark. Luego, el intermediario de imidazol resultante (**4c**) se protege mediante el tratamiento con SEM-Cl en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o diciclohexilmetilamina, en un solvente, tal como THF o DCM. Luego, el bromuro de heteroarilo resultante (**4d**) se convierte en el amino-heterociclilo correspondiente (**4e**) calentándolo en un recipiente sellado con exceso de hidróxido de amonio, en presencia de yoduro de cobre, una base, tal como carbonato de potasio y una cantidad catalítica de prolina en DMSO como solvente. La acilación de **4e** con el ácido alquenoico adecuado

y un agente de acoplamiento, tal como el reactivo T3P® o BOP, o de manera alternativa, mediante el tratamiento con un cloruro de ácido alquenoico en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA o piridina, proporciona el dieno **4f**, que se somete a metátesis con cierre de anillo calentándolo en una solución diluida en presencia de ácido p-toluensulfónico y el catalizador de Grubbs de segunda generación en un solvente adecuado, tal como DCM o DCE, para obtener el macrociclo correspondiente (**4g**). De manera alternativa, RCM se puede ejecutar en un microondas a temperaturas elevadas sin *p*TsOH. Mediante reducción del enlace doble y luego bromination con NBS a temperatura ambiente se obtiene **4h**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura con ácido metilborónico o tetrametilestannano y la eliminación del grupo protector (PG) proporcionan el intermediario **4i**. El intermediario **4i** se puede convertir en los compuestos de la presente invención siguiendo las etapas descritas en el Esquema de reacción 1.

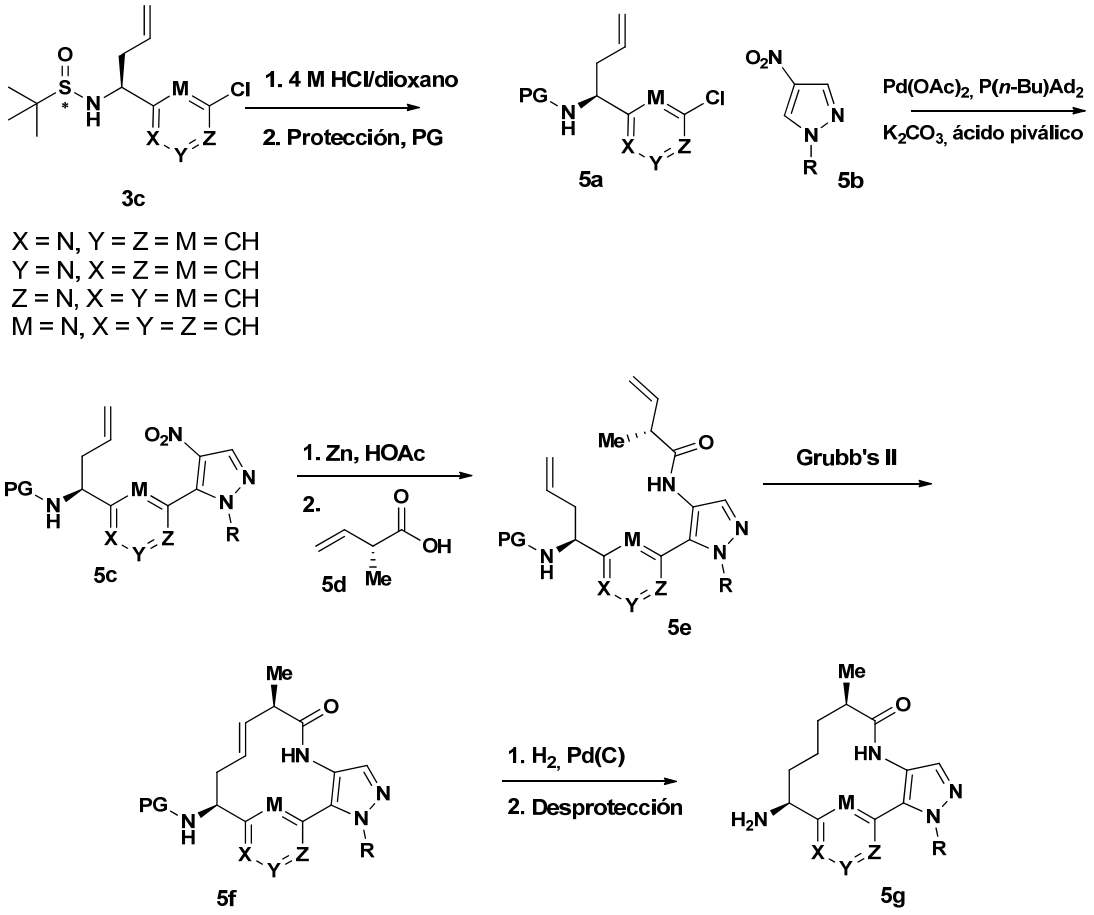
Esquema de reacción 4



El Esquema de reacción 5 describe los intermediarios en la presente invención, en donde el anillo B es un heterociclilo (ejemplo – pirazol). La cloropiridina **3b** se somete a interconversión del grupo protector para obtener **5a** que se puede acoplar a 4-nitropirazoles **5b** luego del calentamiento con una sal Pd(II), tal como $Pd(OAc)_2$ en

presencia de un ligando de fosfina y una base, tal como carbonato de potasio en un solvente, tal como DMF o DMA, como se describe en Sames (Goikhman, R.; Jacques, T.L. and Sames, D. ***J. Am. Chem. Soc.***, 131:3042 (2009)). Mediante reducción de Zinc/HOAc del nitropirazol, **5c**, y luego amidación con un ácido carboxílico sustituido de manera adecuada, **5d**, se obtiene **5e**. Luego, se logra la macrociclización mediante metátesis con cierre de anillo usando el catalizador de rutenio de 2.ª generación de Grubb para obtener **5f**. La hidrogenación de la olefina resultante y la escisión del grupo protector producen la amina **5g**. Los compuestos de la Fórmula **5g** se puede convertir en los compuestos de la presente invención luego del acoplamiento con un derivado de pirimidin-4-ol sustituido de manera adecuada, **1b**, de acuerdo con el Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 5

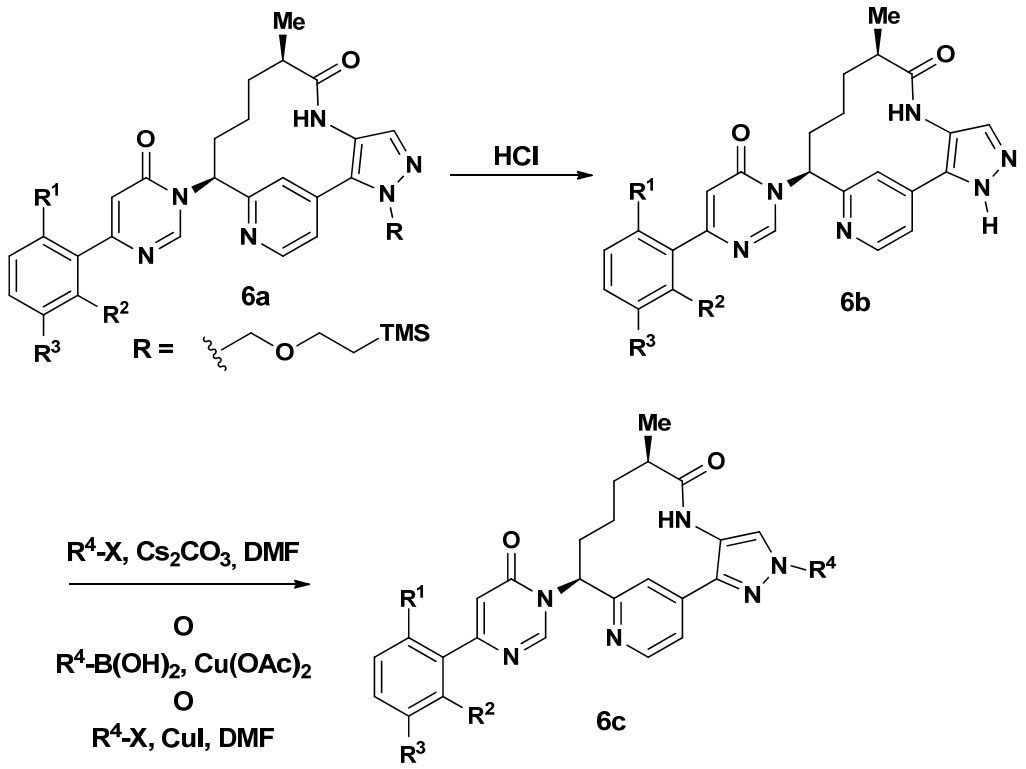


Los compuestos en la presente invención que tienen sustitución de pirazol regioquímica alternativa se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema de reacción 6. Cuando R es un grupo protector adecuado (ejemplo – trimetilsililetoximetilo), a la desprotección de **6a** a **6b** le puede seguir la alquilación con un haluro de alquilo en condiciones básicas, luego de la reacción con un ácido borónico en presencia de sales de Cu(II), tales como $Cu(OAc)_2$, o luego de la reacción con un yoduro de arilo en presencia de CuI y un ligando de diamina. En la

mayoría de los casos, la alquilación continúa para producir únicamente el producto que se muestra en **6c**. En casos seleccionados, los productos con regioquímica de pirazol que se muestran en el Esquema de reacción 5 se forman como un componente menor.

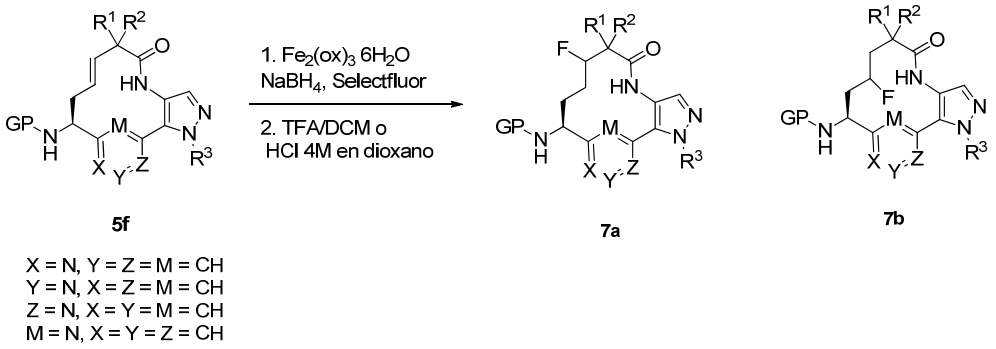
Los compuestos en la presente invención que tienen sustitución de pirazol regioquímica alternativa se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema de reacción 6. Cuando R es un grupo protector adecuado (ejemplo – trimetilsililetoximetilo), a la desprotección de **6a** a **6b** le puede seguir la alquilación con un haluro de alquilo en condiciones básicas, luego de la reacción con un ácido borónico en presencia de sales de Cu(II), tales como $Cu(OAc)_2$, o luego de la reacción con un yoduro de arilo en presencia de CuI y un ligando de diamina. En la mayoría de los casos, la alquilación continúa para producir únicamente el producto que se muestra en **6c**. En casos seleccionados, los productos con regioquímica de pirazol que se muestran en el Esquema de reacción 5 se forman como un componente menor.

Esquema de reacción 6



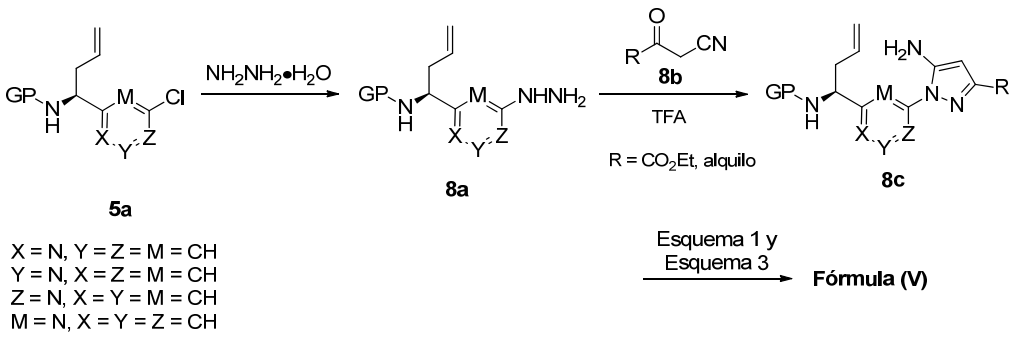
Los intermediarios para la preparación de los compuestos de la presente invención, en donde R^{1a} es -F, se pueden preparar de acuerdo con el Esquema de reacción 7. La olefina **5f** se puede someter a hidrofluorinación, y así obtener cuatro fluoruros de alquilo isoméricos. Después de la separación de los isómeros, la desprotección del grupo protector de amina se logró mediante la acción de TFA o HCl, como se mostró anteriormente en los Esquemas de reacción 3-5. Los intermediarios **7a** y **7b** se pueden elaborar para obtener los compuestos de la presente invención de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema de reacción 1.

Esquema de reacción 7



Los intermediarios para la preparación de los compuestos de la presente invención correspondientes a la Fórmula V se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 8. La cloropiridina **5a** se hace reaccionar con hidrazina acuosa para generar hidrazina sustituida **8a**. Esta hidrazina se puede ciclizar después del tratamiento con α-cianocetonas **8b** para obtener aminopirazoles **8c**. Estos intermediarios (**8c**) se pueden elaborar para obtener los compuestos de la presente invención de acuerdo con los procedimientos descritos en los Esquemas de reacción 1 y 3.

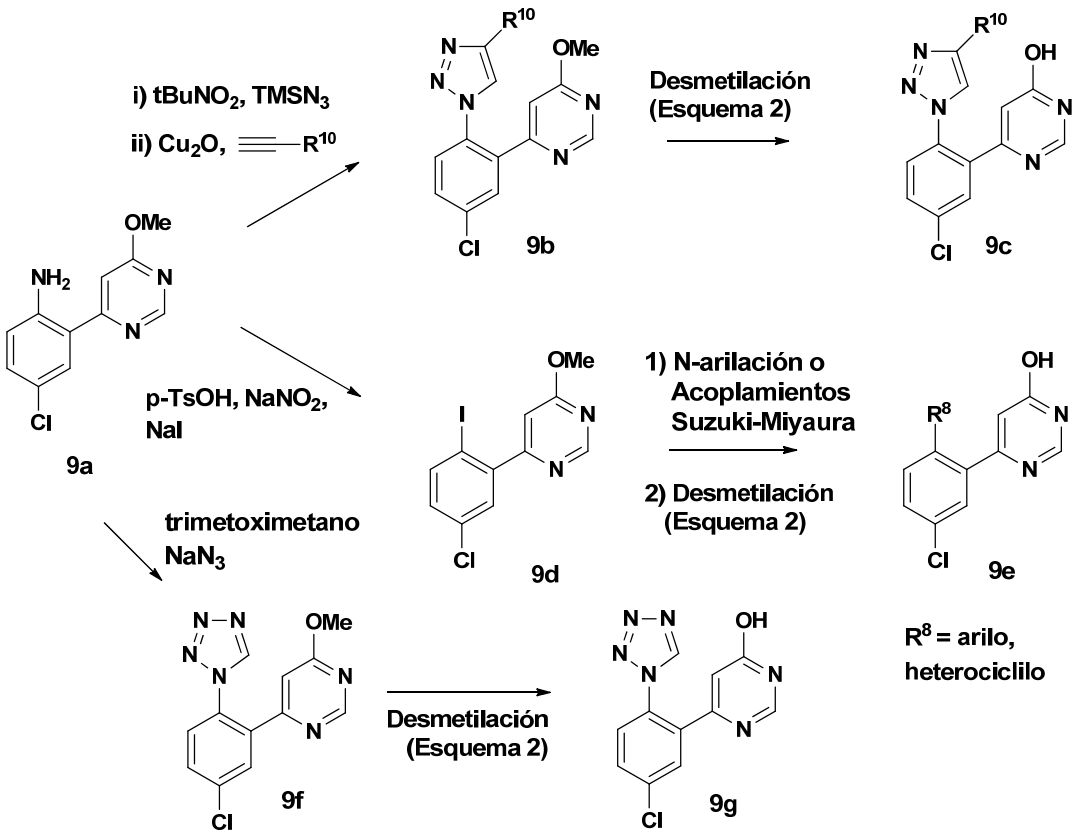
Esquema de reacción 8



El Esquema de reacción 9 describe la síntesis de los derivados de pirimidin-4-ol sustituidos de manera

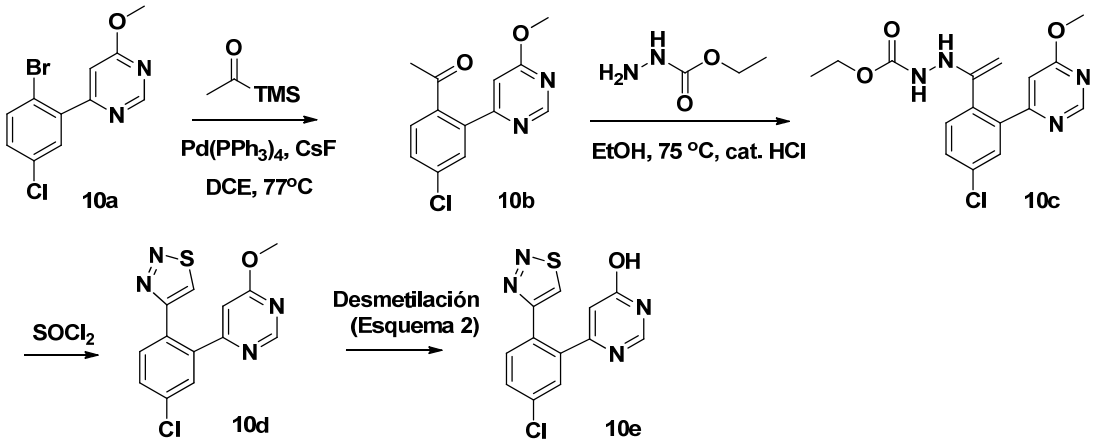
adecuada, en donde G^1 es un fenilo sustituido. La anilina **9a** se puede convertir en un triazol **9b** sustituido de manera adecuada en una secuencia de un recipiente y dos pasos. De manera específica, la anilina **9a** se convierte en la azida de arilo ***in situ*** seguida de la cicloadición con un alquileno sustituido de manera adecuada en presencia de un catalizador de cobre, tal como Cu_2O, para obtener **9b**. La desmetilación de **9b** de acuerdo con el Esquema de reacción 2 produjo los derivados de pirimidin-4-ol **9c**. Cuando R^{10} es un grupo trimetilsililo, la porción de sililo se puede convertir en un cloruro a temperatura elevada con NCS en presencia de gel de sílice. La anilina **9a** se puede convertir en el yoduro **9d** con *p*-TsOH, $NaNO_2$ y NaI. Si se somete el yoduro **9d** a una variedad de N-arilación o a acoplamientos de Suzuki-Miyaura, y luego a la desmetilación de acuerdo con el Esquema de reacción 2, esto produce derivados de pirimidin-4-ol **9e** adicionales. Cuando R^8 es tetrazol, el Intermediario **9g** se puede preparar mediante el primer tratamiento de la anilina **9a** con trimetoximetano y azida de sodio, y luego mediante desmetilación de acuerdo con el Esquema de reacción 2.

Esquema de reacción 9



El Esquema de reacción 10 describe la síntesis de los derivados de pirimidin-4-ol sustituidos de manera adecuada, en donde R^8 es un tiadiazol. El bromuro **10a** se puede convertir en compuesto de acetilo **10b** mediante el acoplamiento con 1-(trimetilsilil)etanona con catalizador de Pd. Se puede hacer reaccionar **10b** con hidrazincarboxilato de etilo para formar **10c,** que después del tratamiento con $SOCl_2$ produce el compuesto de tiadiazol **10d.** El Intermediario **10e** se puede obtener mediante desmetilación de **10d** de acuerdo con el Esquema de reacción 2.

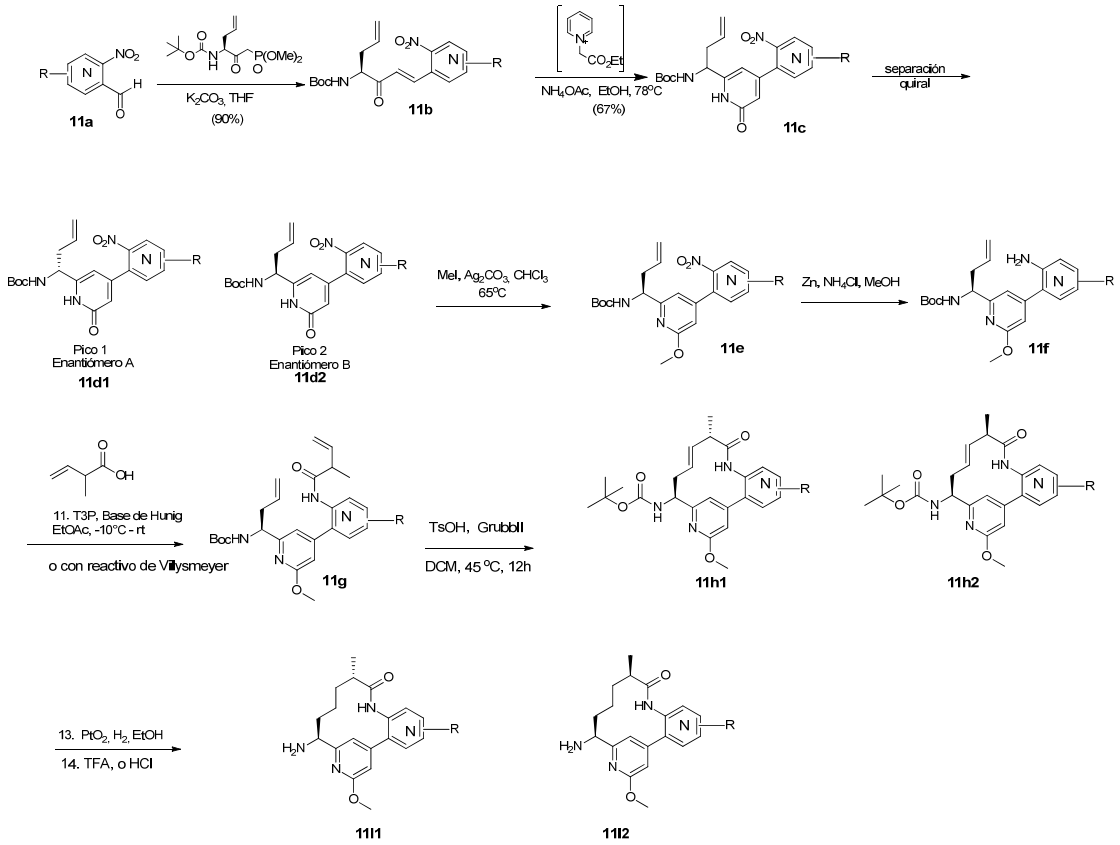
Esquema de reacción 10



La síntesis representativa de los compuestos de la presente invención, en donde el anillo A es metoxi-piridina, se describe en el Esquema 11. Benzaldehído **11a**, que se usó en una reacción Horner-Wadsworth-Emmons con (1-(dimetoxifosforil)-2-oxohex-5-en-3-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (síntesis previamente descrita) para obtener **11b.** Luego, la enona **11b** se convirtió en el Intermediario clave **11c** mediante el tratamiento con NH_4OAc y se separó mediante cromatografía quiral para obtener **11d1** y **11d2.** La metilación del producto de separación quiral **11d2** produjo 2-metioxipiridina **11e.** La reducción del grupo nitro mediada por Zn produjo anilina **11f.** El acoplamiento de la anilina **11f** con el ácido 2-metilbut-3-enoico mediante métodos conocidos en el arte de la síntesis produjo la formación de **11g.** La posterior metátesis con cierre de anillo produjo la formación de dos isómeros **11h1** y **11h2.** La hidrogenación y la desprotección de **11h1** y **11h2** produjeron los Intermediarios **1111** y **1112**

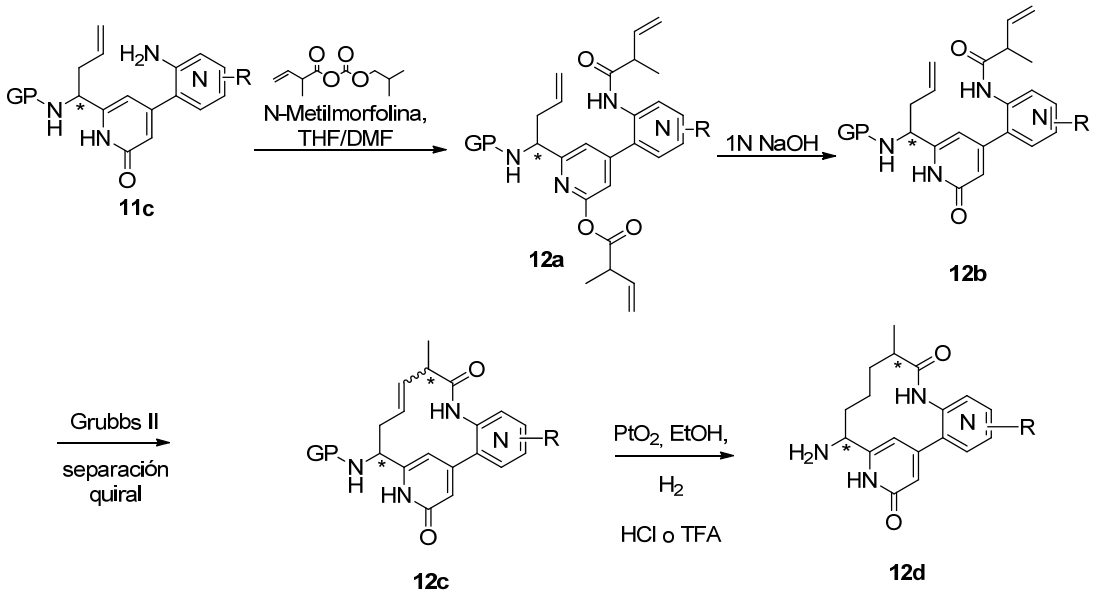
cruciales, que se pueden acoplar para obtener los compuestos de la presente invención.

Esquema de reacción 11

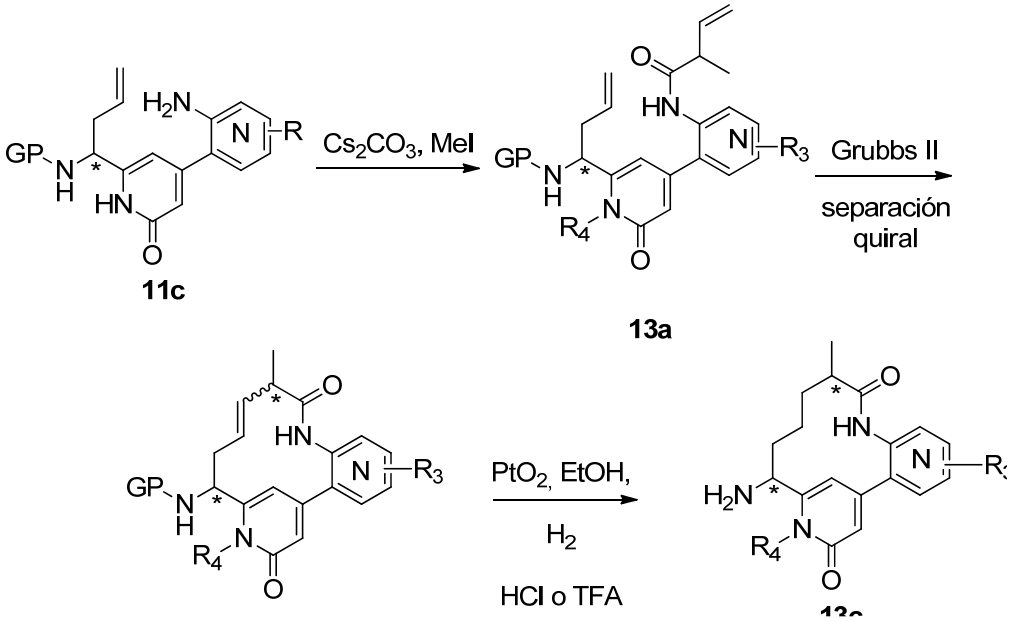


Los compuestos de piridona correspondientes de la presente invención también se pueden preparar mediante las metodologías descritas en los Esquemas de reacción 12 a 14.

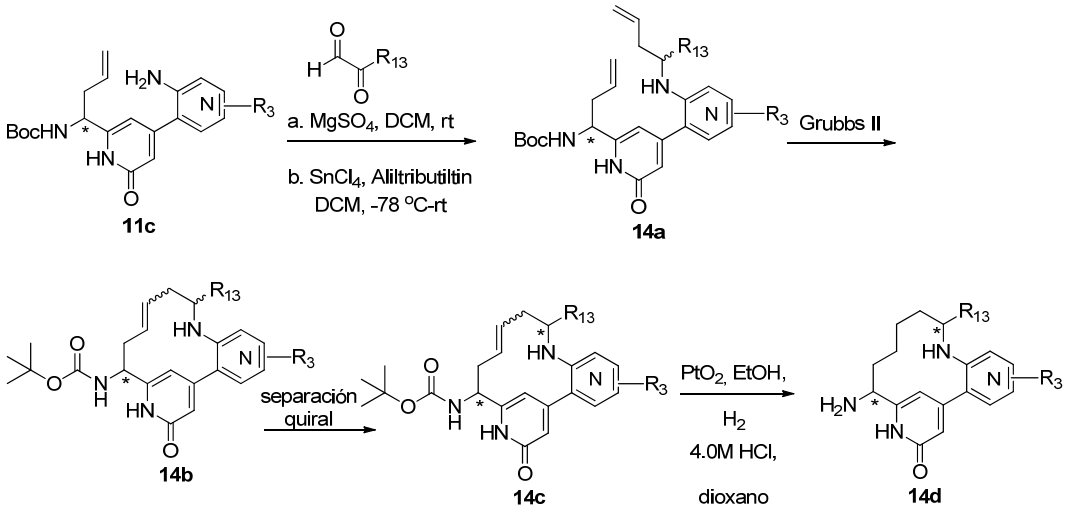
Esquema de reacción 12



Esquema de reacción 13

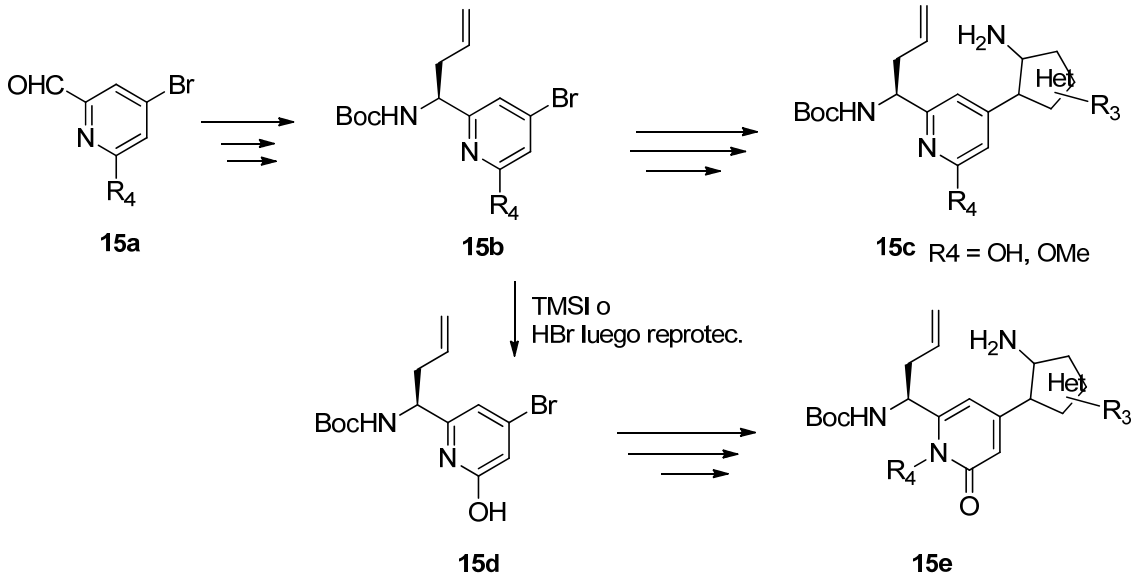


Esquema de reacción 14



Otro azol que contenía los compuestos de la presente invención también se puede obtener mediante lo indicado en el Esquema de reacción 15, de acuerdo con el procedimiento descrito para los sistemas de anillos de piridina/piridinona.

Esquema de reacción 15



La purificación de los intermediarios y de los productos finales se realizó mediante cromatografía de fase normal o

inversa. La cromatografía de fase normal se realizó con cartuchos de SiO_2 previamente rellenados, que se eluyeron con gradientes de hexanos y EtOAc o DCM y MeOH, a menos que se indique lo contrario. La HPLC preparativa de fase inversa se realizó con columnas C18 que se eluyeron 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) (o) Sunfire Prep C18 OBD de 30 x 100 mm, 5u, gradiente de 25 min de 0-100 % de B. A = H_2O/ACN/TFA 90:10:0.1. B = ACN/H_2O/TFA 90:10:0.1

A menos que se indique lo contrario, el análisis de los productos finales se realizó mediante HPLC analítica de fase inversa.

Método A: Columna Waters Sunfire (3.5 µm C18, 3.0 x 150 mm). Se usó la elución del gradiente (0.5 ml/min) de 10-100% de Solvente B durante 12 min y luego 100% de Solvente B durante 3 min. El Solvente A es (95% de agua, 5% de acetonitrilo, 0.05% de TFA) y el Solvente B es (5% de agua, 95% de acetonitrilo, 0.05% de TFA, UV 254 nm).

Método B: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua

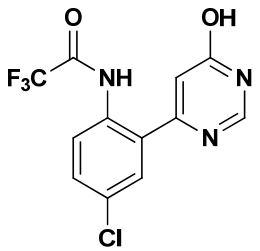
con 10 mM de acetato de amonio; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, luego una retención de 0.75 minutos a 100 % de B; flujo: 1.11 ml/min.

Método C: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con 0.1% de TFA; temperatura: 50 °C; gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, luego 0.75 minutos de retención a 100 % de B; flujo: 1.11 ml/min

Método X: columna ZORBAX® SB C18 (4.6 x 75 mm). Se usó la elución del gradiente (2.5 ml/min) de 0-100% de Solvente B durante 8 min y luego 100% de Solvente B durante 2 min. El Solvente A es (90 % de agua, 10 % de MeOH, 0.02 % de H_3PO_4) y el Solvente B es (10 % de agua, 90 % de MeOH, 0.02 % de H_3PO_4, UV 220 nm).

Intermediario 1

Preparación de *N*-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



1A. Preparación de *N*-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-

il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

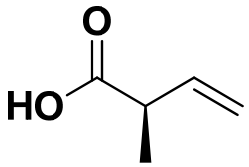
Se agregó Et_3N (2.1 ml, 15.3 mmol) a una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (3 g, 12.7 mmol) y TFAA (2.2 ml, 15.3 mmol) en DCM (100 ml). La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución luego se concentró hasta obtener un volumen de alrededor de 15 ml y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de fase normal (gradiente de hexanos-EtOAc) para obtener ***N***-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (4 g, 12.06 mmol, 95 % de rendimiento) como un polvo blanco.

1B. Preparación de *N*-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

Una solución naranja transparente de ***N***-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (3.2 g, 9.65 mmol) en HOAc (20 ml) y 48 % de HBr acuoso (5.5 ml, 48.2 mmol) se calentó a 60 °C durante 1.5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y los solventes se retiraron al vacío. Se agregaron EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado al residuo. La capa acuosa luego se extrajo dos veces con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se trituró con Et_2O y se filtró para obtener ***N***-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1.2 g, 3.78 mmol, 39.2 % de rendimiento) como un polvo blanco.

Intermediario 2

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



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

A la solución de ácido 2-metilbut-3-enoico (5.59 g, 55.9 mmol) y NMM (6.14 ml, 55.9 mmol) en THF (62 ml) a 0 °C, se agregó por goteo cloruro de pivaloílo (6.87 ml, 55.9 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante ~2 h. En un matraz separado: a la solución de (*R*)-4-benciloxazolidin-2-ona (8.25 g, 46.6 mmol) en THF (126 ml) a -78 °C se agregó N-BuLi 2.5 M en hexano (20.49 ml, 51.2 mmol) por goteo. Después de 35 min, esta reacción se transfirió a través de una cánula a la primera reacción. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, luego se retiró el baño frío, y la reacción se inactivó con NH_4Cl saturado. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3×). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite amarillo (15 g). La purificación mediante cromatografía de gel de sílice produjo (*R*)-4-bencil-3-((*R*)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona (6.59 g, 55%) como un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z*: 282.1 $(M+Na)^+$. RMN-^{1}H (500 MHz,

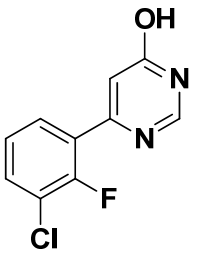
$CDCl_3$) δ 7.36 - 7.19 (m, 5H), 6.03 - 5.93 (m, 1H), 5.23 - 5.10 (m, 2H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.29 (dd, ***J*** = 13.5, 3.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, ***J*** = 13.5, 9.6 Hz, 1H), 1.35 (d, ***J*** = 6.9 Hz, 3H) ppm. El otro diastereómero (***R***)-4-bencil-3-((***S***)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona (4.6 g, 38%) también se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 260.1 $(M+H)^+$.

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

A una solución de (***R***)-4-bencil-3-((***R***)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona incolora transparente (6.05 g, 23.33 mmol) en THF (146 ml) a 0 °C se agregó por goteo H_2O_2 (9.53 ml, 93 mmol) (acuoso al 30 %), y luego LiOH 2 N (23.33 ml, 46.7 mmol). Después de 30 min, la reacción se inactivó con 25 ml de Na_2SO_3 saturado y 25 ml de $NaHCO_3$ saturado. La reacción luego se concentró para retirar el THF. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con $CHCl_3$ (3×). La capa acuosa se acidificó con HCl conc. a pH~3 y luego se extrajo con EtOAc (3×). Las capas de EtOAc se combinaron, se lavaron con salmuera, se sbecaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener ácido (***R***)-2-metilbut-3-enoico (2.15 g, 92%) como un aceite incoloro. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.84 (br. s., 1H), 5.94 (ddd, ***J*** = 17.4, 10.1, 7.4 Hz, 1H), 5.22 - 5.13 (m, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 1.31 (d, ***J*** = 7.2 Hz, 3H) ppm.

Intermediario 3

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

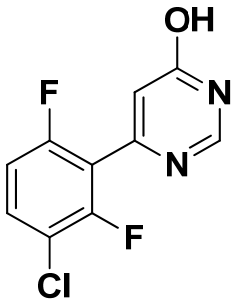


Un vial para microondas que contenía 6-cloropirimidin-4-ol (0.100 g, 0.766 mmol), ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borónico (0.534 g, 3.06 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.089 g, 0.077 mmol) se purgó con Ar durante varios min. Luego se agregaron tolueno desgasificado (1.53 ml) y EtOH (1.53 ml), y luego DIEA (0.54 ml, 3.06 mmol). El vial se tapó, y la reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 1 h. La solución naranja transparente resultante se enfrió a temperatura ambiente, y se formó un precipitado. El sólido amarillo se retiró mediante filtración, se enjuagó con 1:1 tolueno/EtOH. Se formó un precipitado en el filtrado. El sólido se recolectó mediante filtración, se enjuagó con 1:1 de tolueno/EtOH frío, se secó al aire y se secó al vacío para obtener 6-(3-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0.0357 g, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 225.1 $(M+H)^+$ y 227.1 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 (br. s., 1H), 8.31 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.87 (ddd, ***J***=8.0, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.36 (td, ***J***=8.0, 1.1 Hz, 1H),

6.72 (br. s, 1H). RMN-^{19}F (471MHz, DMSO-d_6) δ -117.48.

Intermediario 4

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



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

Un matraz que contenía 4-cloro-6-metoxipirimidina (1.0 g, 6.92 mmol), ácido (3-cloro-2,6-difluorofenil)borónico (1.996 g, 10.38 mmol), y precatalizador de XPHOS de segunda generación (0.272 g, 0.346 mmol) se purgó con Ar durante varios min, luego se agregaron THF desgasificado (13.84 ml) y K_3PO_4 desgasificado 0.5 M (27.7 ml, 13.84 mmol). La mezcla de reacción rosa y turbia resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo naranja-marrón que pesaba 1.5 g. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-metoxipirimidina (0.242 g, 13.6 % de

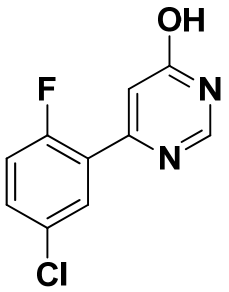
rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) ***m/z***: 257.0 $(M+H)^+$ y 259.0 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.86 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.17 (td, ***J***=9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 4.07 (s, 3H). RMN-^{19}F (471MHz, CD_3OD) δ -115.84 (d, ***J***=4.3 Hz), -116.49 (d, ***J***=5.7 Hz).

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

Una solución amarilla transparente de 4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-metoxipirimidina (0.240 g, 0.935 mmol) en AcOH (9.35 ml) y 48 % de HBr acuoso (5.29 ml, 46.8 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró para obtener un sólido amarillo. Se agregó Et_2O (10 ml), lo que dio como resultado una suspensión. El sólido se recolectó mediante filtración, se enjuagó con Et_2O, se secó al aire y luego se secó al vacío para obtener 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol (0.258 g, 85 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) ***m/z***: 243.0 $(M+H)^+$ y 245.0 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.77 (td, ***J***=8.7, 5.6 Hz, 1H), 7.32 (td, ***J***=9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.63 (d, ***J***=0.6 Hz, 1H). RMN-^{19}F (471MHz, DMSO-d_6) δ -113.79 (d, ***J***=4.3 Hz), -113.88 (d, ***J***=5.7 Hz).

Intermediario 5

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



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

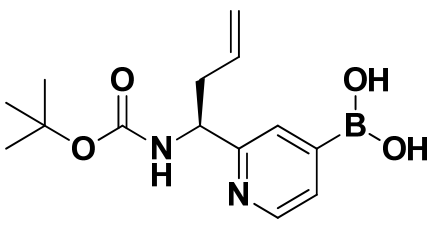
Un vial para microondas que contenía 4-cloro-6-metoxipirimidina (0.290 g, 2.007 mmol), ácido (5-cloro-2-fluorofenil)borónico (0.35 g, 2.007 mmol) y Na_2CO_3 (0.213 g, 2.007 mmol) en DME (10 ml), EtOH (1.250 ml) y agua (1.250 ml) se purgó con N_2 durante varios min. Luego se agregó aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0.082 g, 0.100 mmol), y el vial se tapó. La reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se concentró para obtener un residuo naranja-marrón. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (400 mg, 84 % de rendimiento) como cristales blancos. MS(ESI) ***m/z:*** 239.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.16 (dd, ***J***=6.7, 2.8 Hz, 1H), 7.39 (ddd, ***J***=8.8, 4.2, 2.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.12 (dd, ***J***=10.8, 8.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H).

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

Una solución amarilla transparente de 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (300 mg, 1.257 mmol) en AcOH (12.57 ml) y 48% HBr acuoso (7 ml, 61.9 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 0.5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo alto vacío hasta secarse. Al residuo se agregó cuidadosamente $NaHCO_3$ saturado para obtener una suspensión. El sólido se recolectó mediante filtración, se enjuagó con agua, una pequeña cantidad de acetona y se secó al aire para obtener 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (140 mg, 36.5 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) ***m/z:*** 225.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (br. s., 1H), 8.33 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, ***J***=6.6, 2.9 Hz, 1H), 7.61 (ddd, ***J***=6.6, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, ***J***=11.1, 8.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H).

Intermediario 6

Preparación de ácido (*S*)-(2-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico



6A. Preparación de 4-cloro-2-[(*E*)-2-[(*S*)-2-metilpropan-

2-sulfinil]etenil]piridina

A una solución de *S*-(-)-*t*-butil-sulfinamida (0.856 g, 7.06 mmol) en DCM (14.1 ml) se agregaron secuencialmente $CuSO_4$ (2.481 g, 15.54 mmol) y 4-cloropicolinaldehído (1.0 g, 7.06 mmol). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la suspensión marrón se filtró a través de CELITE®, que se eluyó con DCM, para obtener un filtrado marrón transparente. La concentración del filtrado produjo un aceite marrón que pesaba 1.85 g. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 1.31 g de 4-cloro-2-[(E)-2-[(S)-2-metilpropan-2-sulfinil]etenil]piridina como un aceite amarillo transparente. MS (ESI) *m/z*: 245.0 $(M+H)^+$.

6B. Preparación de (*S*)-*N*-((*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

A una mezcla enfriada (0 - 5 °C) de $InCl_3$ (13.56 g, 61.3 mmol) en THF (170 ml) se agregó por goteo durante 30 min bromuro de alilmagnesio 1 M en Et_2O (62 ml, 61.3 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, se agregó una solución de cloro-2-[(*E*)-2-[(*S*)-2-metilpropan-2-sulfinil]etenil]piridina (10 g, 40.9 mmol) en EtOH (170 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró al vacío a 50-55 °C. El material crudo se dividió en EtOAc (200 ml) y agua (1 x 50 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml).

Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener (*S*)-*N*-((*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (13.5 g, 106 %) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z*: 287.2 (M+H)+.

6C. Preparación de 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo

(*S*)-*N*-((*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (75 g, 261 mmol) se disolvió en MeOH (1500 ml). Se agregó HCl acuoso 6 N (750 ml, 4.5 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua (2L), se lavó con EtOAc (500 ml). La capa acuosa se basificó con solución saturada de Na_2CO_3 y luego se extrajo con EtOAc (3 x 1L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1L) y salmuera (1L), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío a 50-55 °C para obtener producto crudo (43 g, 90 %). MS (ESI) *m/z*: 183.2 (M+H)+. El producto crudo (42 g, 230 mmol) se disolvió en DCM (420 ml), y se agregó Et_3N (32.1 ml, 230 mmol) y luego se agregó por goteo Boc_2O (53.4 ml, 230 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con DCM (1 L), se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía de gel de sílice

para obtener 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (61 g, 86%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) *m/z*: 283.2 $(M+H)^+$.

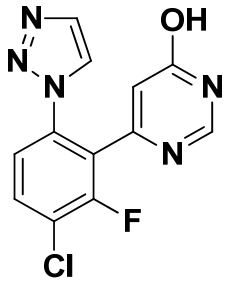
6D. Preparación de ácido (*S*)-(2-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico, trifluoroacetato

A una solución de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1.198 g, 5.30 mmol) y 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1.0 g, 3.54 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 23, en DMSO (10 ml) se agregaron KOAc (1.041 g, 10.61 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.289 g, 0.354 mmol). La reacción se purgó con Ar durante 10 min. La mezcla de reacción luego se selló y se agitó durante 12 h a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo el ácido (*S*)-(2-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico, trifluoroacetato (1.1 g, 77%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 293.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, ***J*** = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (dd, ***J*** = 5.8, 0.6 Hz, 1H), 5.79 (ddt, ***J*** = 17.1, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 2H), 4.86 (t, ***J*** = 7.0 Hz, 1H), 2.69 - 2.55

(m, 2H), 1.40 (br. s., 9H) ppm.

Intermediario 7

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



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

A una suspensión enfriada (-10 °C) de 4-cloro-3-fluoroanilina (10.67 g, 73.3 mmol) y Na_2CO_3 (13.21 g, 125 mmol) en Et_2O (300 ml) se agregó por goteo TFAA (12.23 ml, 88 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con hexano (300 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua helada, 10 % de $NaHCO_3$ acuoso y salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener *N*-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (17 g, 96 % de rendimiento), como un sólido amarillo pálido. MS(ESI) *m/z:* 242.1 $(M+H)^+$.

7B. Preparación de ácido (3-cloro-2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroacetamido)fenil)borónico

A una solución incolora transparente enfriada (-78 °C) de *N*-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.500

g, 2.070 mmol) en THF (8.28 ml) se agregó por goteo nBuLi 2.5 M en hexano (1.74 ml, 4.35 mmol) durante 15 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -65 °C. La solución amarilla transparente resultante se agitó a -78 °C durante 10 min. La reacción se calentó a -50 °C durante 1 h. La reacción luego se enfrió a -78 °C y se agregó $B(O-\textit{i}-Pr)_3$ (1.051 ml, 4.55 mmol) por goteo. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se retiró el baño de hielo, y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a -5 °C y se inactivó con la adición por goteo de HCl 1.0 M (5 ml), luego se agregó agua (5 ml). La mezcla de reacción turbia amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se diluyó con EtOAc, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un sólido naranja pálido. El sólido se dividió en THF (10 ml) y HCl 0.5 M (20 ml) y se agitó vigorosamente durante 4 h. Las capas luego se separaron, y la capa acuosa incolora transparente se concentró para obtener ácido (3-cloro-2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroacetamido)fenil)borónico (0.1599 g, 34.2 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) ***m/z:*** 189.9 $[M+H]^+$.

7C. Preparación de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-

metoxipirimidin-4-il)anilina

4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermediario 3 usando ácido (3-cloro-2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroacetamido)fenil)borónico. MS(ESI) ***m/z:*** 253.9 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, ***J***=8.8, 8.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, ***J***=3.0, 1.1 Hz, 1H), 6.61 (dd, ***J***=8.9, 1.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H). RMN-^{19}F (471MHz, CD_3OD) δ -119.92 (s, 1F).

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

En un vial para microondas, 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0.045 g, 0.177 mmol) en CH_3CN (1.8 ml) se enfrió a 0 °C, se agregó nitrito de isoamilo (0.036 ml, 0.266 mmol) y luego se agregó por goteo $TMSN_3$ (0.035 ml, 0.266 mmol). Se observó la evolución de gas. Después de 5 min, se retiró el baño frío, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se agregó trimetilsililacetileno (0.076 ml, 0.532 mmol). El tapón se reemplazó por una tapa y se selló. La reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante un total de 4 h. La reacción se concentró casi hasta secarse y luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (27 mg, 0.088 mmol) como un vidrio transparente. MS(ESI) ***m/z:***

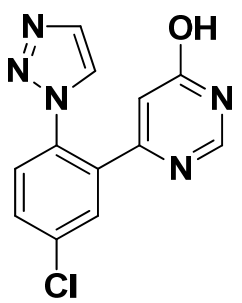
306.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, ***J***=0.4 Hz, 1H), 7.80 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.38 (dd, ***J***=8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.06 (s, 3H). RMN-^{19}F (376MHz, $CDCl_3$) δ -76.02 (s), -112.27 (s).

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

6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermediario 5 durante la síntesis de 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, reemplazando 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina con 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina. MS(ESI) ***m/z:*** 292.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 8.06 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.80 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, ***J***=8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H).

Intermediario 8

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



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

il)anilina

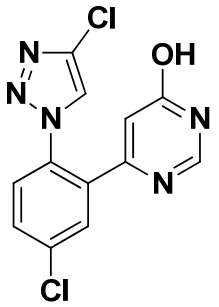
4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermediario 5, reemplazando ácido (5-cloro-2-fluorofenil)borónico por 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. MS(ESI) ***m/z:*** 236.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 7.49 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, ***J***=8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 6.66 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).

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

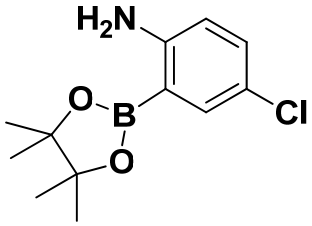
6-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos durante la síntesis de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, reemplazando 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina por 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina. MS(ESI) ***m/z:*** 274.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 8.35 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.92 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.88 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 6.39 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H).

Intermediario 9

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



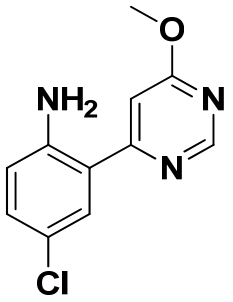
9A. Preparación de 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) anilina



En un vial para microondas de 20 ml se agregó 2-bromo-4-cloroanilina (3 g, 14.53 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5.53 g, 21.80 mmol), KOAc (3.66 g, 37.3 mmol), aducto de Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2 (0.32 g, 0.44 mmol) y DMSO (9 ml). La suspensión resultante se purgó con N_2, se tapó y se calentó a 80 °C durante 22 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó agua para disolver las sales, luego la reacción se filtró. El sólido restante se suspendió en DCM y el sólido insoluble se filtró. El filtrado se concentró y luego se purificó mediante cromatografía de fase

normal para obtener 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3.15 g, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z:*** 172.3 $(M-C_6H_{10}+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, ***J***=2.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, ***J***=8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.52 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 4.72 (br. s., 2H), 1.34 (s, 12H).

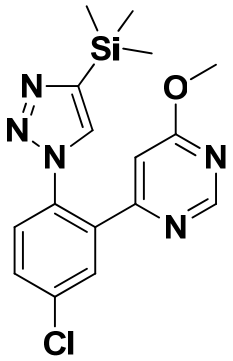
9B. Preparación de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina



Un matraz de fondo redondo que contenía 4-cloro-6-metoxi pirimidina (3.13 g, 21.62 mmol), 4-cloro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) anilina (7.31 g, 21.62 mmol), Na_2CO_3 (2.29 g, 21.62 mmol), DME (86 ml), EtOH (10.81 ml) y agua (10.81 ml) se equipó con un condensador. La mezcla se purgó con Ar durante varios min, luego se agregó aducto de $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (1.77 g, 2.16 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2.86 g, 56.1 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) ***m/z:***

236.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.89 (br. s., 2H), 4.03 (s, 3H).

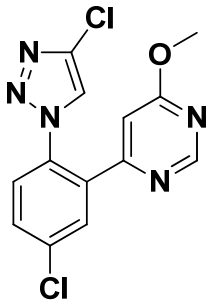
9C. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] fenil}-6-metoxipirimidina



A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1.5 g, 6.36 mmol) en ACN (90 ml) a 0 °C se agregó nitrito de 3-metilbutilo (1.28 ml, 9.55 mmol) y luego se agregó $TMSN_3$ (1.26 ml, 9.55 mmol) por goteo. Se observó evolución de gas. Después de 10 min, se retiró el baño de hielo, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se agregaron etiniltrimetilsilano (2.72 ml, 19.09 mmol) y Cu_2O (0.09 g, 0.64 mmol), y la reacción se agitó durante 1 h más. La reacción se dividió en EtOAc y saturado NH_4Cl, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase

normal produjo 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (2.13 g, 5.92 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS(ESI) ***m/z:*** 360.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.82 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 6.20 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 0.32 - 0.28 (m, 9H).

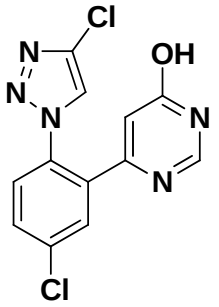
9D. Preparación de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina



A una solución de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] fenil}-6-metoxipirimidina (1.56 g, 4.33 mmol) en ACN (28.9 ml), se agregaron NCS (2.03 g, 15.17 mmol) y gel de sílice (6.51 g, 108 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. Luego, la reacción se filtró para retirar el gel de sílice, y el gel de sílice recolectado se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua (2x), salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (0.90 g, 64.5 % de rendimiento) como una

espuma amarilla. MS(ESI) ***m/z:*** 322.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.50 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 6.52 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

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

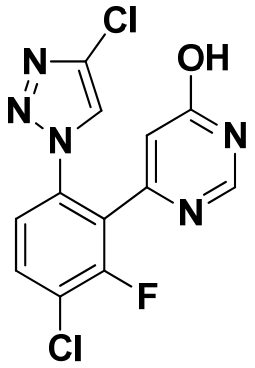


A una solución de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina (900 mg, 2.79 mmol) en AcOH (6 ml) se agregó 48 % de HBr acuoso (3 ml, 26.5 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró hasta secarse y luego se dividió en EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron, y luego el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener un sólido blanco. El sólido se suspendió en Et_2O, se filtró y se lavó con Et_2O para obtener 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol (610 mg, 70.9 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) ***m/z:*** 308.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (dd, ***J***=8.5,

2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.44 (d, *J*=0.9 Hz, 1H).

Intermediario 10

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



10A. Preparación de N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una suspensión de 4-cloro-3-fluoroanilina (10.67 g, 73.3 mmol) y Na_2CO_3 (24.5 g, 125 mmol) en Et_2O (300 ml) a -10 °C en N_2, se agregó TFAA (12.23 ml, 88 mmol) por goteo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (300 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua helada, 10 % de $NaHCO_3$ acuoso y salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró. Se obtuvo un sólido amarillo pálido como N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (17 g, 96 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 242.1 $(M+H)^+$.

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

A una solución incolora transparente enfriada (-78 °C)

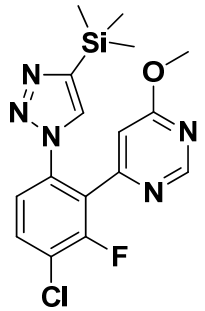
de N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (5 g, 20.70 mmol) en THF (69.0 ml) se agregó por goteo BuLi 2.5 M en hexano (16.56 ml, 41.4 mmol) durante 15 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -60 °C. La solución amarilla transparente resultante se agitó a -78 °C durante 10 min, luego la reacción se calentó a -50 °C durante 1 h. La solución marrón transparente resultante se enfrió a -78 °C y luego se agregó por goteo B(O-*i*Pr)3 (10.51 ml, 45.5 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 10 min, y luego se retiró el baño de hielo, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La suspensión naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con HCl 1 N (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo ácido (6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)borónico (3 g, 76.6% de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 190.1 $(M+H)^+$.

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

La reacción se llevó a cabo en una botella de presión de 350 ml. Una solución de4-cloro-6-metoxipirimidina (1.784 g, 12.34 mmol), ácido (6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)borónico

(3.3 g, 12.34 mmol) en tolueno (25 ml) y EtOH (25 ml) se purgó con N_2 durante varios min. Se agregó DIEA (4.31 ml, 24.68 mmol) y luego $Pd(Ph_3P)_4$ (1.426 g, 1.234 mmol). El matraz se tapó, y la reacción se calentó a 120 °C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2 g, 45.2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 254.0 $(M+H)^+$.

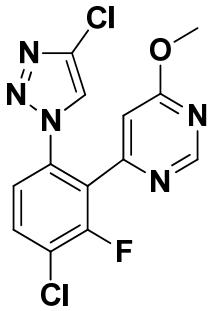
10D. Preparación de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina



A una solución amarilla transparente enfriada (0 °C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2.1 g, 8.28 mmol) en ACN (118 ml) se agregó nitrito de isoamilo (1.67 ml, 12.42 mmol), y luego se agregó $TMSN_3$(1.63 ml, 12.42 mmol) por goteo. Después de 10 min, el baño frío se retiró, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, se agregaron etiniltrimetilsilano (3.54 ml, 24.84 mmol) y Cu_2O (0.118 g, 0.83 mmol), y la reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 1.5 h. La reacción luego se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl saturado, salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (2.71 g, 87 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) ***m/z***: 378.1 $(M+H)^+$.

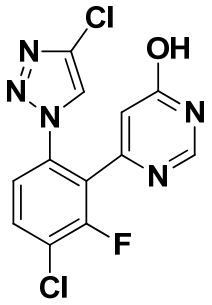
10E. Preparación de 4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina



En un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y un condensador, se agregaron 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (2.71 g, 7.17 mmol), NCS (3.35 g, 25.1 mmol) y gel de sílice (10.77 g, 179 mmol), y luego ACN (47.8 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua, salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-

(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (1.05 g, 43.0 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 340.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.37 (dd, ***J***=8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.02 (s, 3H).

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

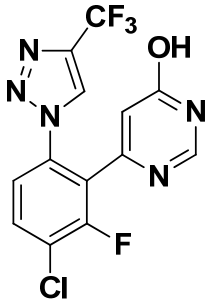


Una solución amarilla transparente de 4-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (1.05 g, 3.09 mmol) en HOAc (15.43 ml) y 48% de HBr acuoso (17.46 ml, 154 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La goma amarilla se suspendió en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x), salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Al residuo se agregó Et_2O (10 ml), y la suspensión resultante se sometió a ultrasonido y luego se filtró. El sólido se enjuagó con Et_2O (2 ml), se secó al aire con succión para obtener 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0.79 g, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 326.3

$(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H).

Intermediario 11

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



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

A una solución amarilla transparente enfriada (0 °C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0.2 g, 0.79 mmol) en ACN (11.26 ml) se agregó nitrito de isoamilo (0.16 ml, 1.18 mmol), y luego se agregó $TMSN_3$ (0.16 ml, 1.18 mmol) por goteo. Después de 10 min, se retiró el baño frío, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, se agregó Cu_2O (0.011 g, 0.079 mmol). Se hizo burbujear gas de 3,3,3-trifluoroprop-1-ina (0.5 ml, 0.79 mmol) a través de la reacción durante 5 min, luego la reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl saturado, salmuera, se

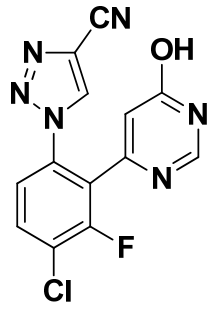
secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0.24 g, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 374.3 $(M+H)^+$.

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

Una solución amarilla transparente de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0.1 g, 0.268 mmol) en HOAc (1.34 ml) y 48 % de HBr acuoso (1.51 ml, 13.38 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La goma amarilla se suspendió con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x), salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Al residuo se agregó Et_2O (3 ml), y la suspensión resultante se sometió a ultrasonido, luego se filtró. El sólido se enjuagó con Et_2O (2 ml), se secó al aire con succión para obtener 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.07 g, 72.7 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 360.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.58 (dd, ***J***=8.8, 1.5 Hz, 1H), 6.61 (br. s., 1H).

Intermediario 12

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



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

A una solución amarilla transparente enfriada (0 °C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1 g, 3.94 mmol) en ACN (56.3 ml) se agregó nitrito de isoamilo (0.79 ml, 5.91 mmol), y luego se agregó $TMSN_3$ (0.79 ml, 5.91 mmol) por goteo. Después de 10 min, el baño frío se retiró, y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se agregaron propiolamida (0.817 g, 11.83 mmol) y Cu_2O (0.056 g, 0.394 mmol). Después de 1 h, la reacción turbia amarilla se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl saturado, salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener un sólido amarillo. Se agregó DCM (10 ml), y la mezcla resultante se sometió a ultrasonido. La suspensión se filtró, y el sólido se secó al aire. Se obtuvo un sólido amarillo como 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-

1,2,3-triazol-4-carboxamida (1.003 g, 73.0 % de rendimiento). MS (ESI) ***m/z***: 349.0 $(M+H)^+$.

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

A una suspensión de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (1.003 g, 2.88 mmol) en EtOAc (13 ml) se agregó TEA (1.20 ml, 8.63 mmol), y luego se agregó T3P® (50% en EtOAc) por goteo (5.14 ml, 8.63 mmol). La reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 30 min y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un sólido marrón. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0.815 g, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 331.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (dd, ***J***=8.6, 7.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, ***J***=8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, ***J***=1.9, 1.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

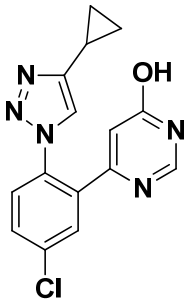
12C. Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

A una suspensión de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0.81 g, 2.449 mmol) en ACN (16.33 ml) se agregó TMSI (2.00

ml, 14.70 mmol) a temperatura ambiente, luego la solución transparente se calentó a 50 °C. Después de 18 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se vertió en una solución de $Na_2S_2O_3$ al 10 % y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo. El residuo se suspendió en DCM (20 ml), se filtró, y el sólido se enjuagó con DCM y se secó al aire para obtener 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0.73 g, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 317.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.58 (dd, ***J***=8.8, 1.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -114.93 (s, 1F).

Intermediario 13

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



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

A una solución amarilla transparente enfriada (0 °C) de

4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0.100 g, 0.42 mmol) en ACN (6.06 ml) se agregó nitrito de isoamilo (0.086 ml, 0.64 mmol), y luego se agregó por goteo de $TMSN_3$ (0.084 ml, 0.64 mmol). Después de 10 min, el baño frío se retiró, y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se agregaron etinilciclopropano (0.120 g, 1.27 mmol) y Cu_2O (6.07 mg, 0.042 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo, y la reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con NH_4Cl saturado, salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía de fase normal, luego cromatografía de fase inversa, produjo 4-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0.024 g, 17.3 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 328.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.79 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.35 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.96 (tt, ***J***=8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.02 - 0.95 (m, 2H), 0.88 - 0.81 (m, 2H).

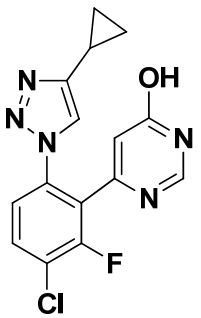
13B. Preparación de 6-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato

Una solución amarilla transparente de 4-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina

(0.024 g, 0.073 mmol) en HOAc (0.73 ml) y 48 % de HBr acuoso (0.41 ml, 3.66 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La goma amarilla se suspendió en EtOAc y se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Al residuo se agregó Et_2O (3 ml), se sometió a ultrasonido y se filtró. El sólido se enjuagó con Et_2O (2 ml), se secó al aire con succión para obtener 6-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato (0.03 g, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 314.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, ***J***=8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 6.48 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 0.91 - 0.84 (m, 2H).

Intermediario 14

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



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

A una solución amarilla transparente enfriada (0 °C) de

4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0.100 g, 0.39 mmol) en ACN (5.6 ml) se agregó nitrito de isoamilo (0.079 ml, 0.59 mmol), y luego se agregó $TMSN_3$ (0.078 ml, 0.59 mmol) por goteo. Después de 10 min, el baño frío se retiró, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se agregaron etinilciclopropano (0.112 g, 1.18 mmol) y Cu_2O (5.64 mg, 0.039 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo, y la reacción se calentó a 50 °C durante 1 h, luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con saturado NH_4Cl, salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0.05 g, 36.7 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 346.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, ***J***=8.6, 7.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, ***J***=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.76 (t, ***J***=1.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.90 (tt, ***J***=8.4, 5.0 Hz, 1H), 0.98 - 0.91 (m, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 2H).

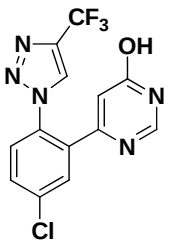
14B. Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol

Una solución amarilla transparente de 4-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0.05 g, 0.145 mmol) en HOAc (1.45 ml) y 48%

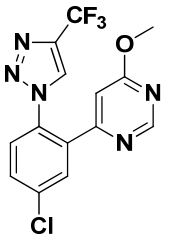
de HBr acuoso (0.82 ml, 7.23 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 h, y luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo 6-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0.04 g, 83 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 332.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.09 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=8.8, 1.5 Hz, 1H), 6.50 - 6.47 (m, 1H), 1.97 (tt, *J*=8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -115.39 (s).

Intermediario 15

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



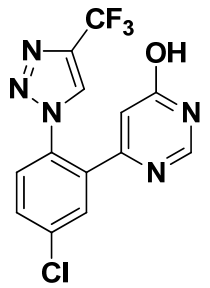
15A. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina



A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-

il)anilina (1.0 g, 4.24 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 9B, en ACN (60.6 ml) a 0 °C se agregó nitrito de 3-metilbutilo (0.86 ml, 6.36 mmol) y luego se agregó $TMSN_3$ (0.84 ml, 6.36 mmol) por goteo. Se observó evolución de gas. Después de 10 min, el baño de hielo se retiró, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, Cu_2O (61 mg, 0.42 mmol) se agregó, y luego se hizo burbujear lentamente gas de 3,3,3-trifluoroprop-1-ina durante un período de 5 min. Después de 10 min más, la reacción se dividió en DCM y NH_4Cl saturado, y luego las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (1.46 g, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS(ESI) ***m/z:*** 356.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 8.00 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 7.75 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.52 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 6.60 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H). RMN-^{19}F (376MHz, $CDCl_3$) δ -61.10 (s).

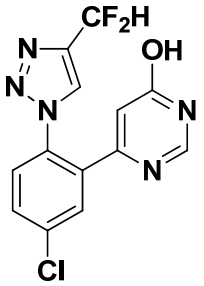
15B. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol



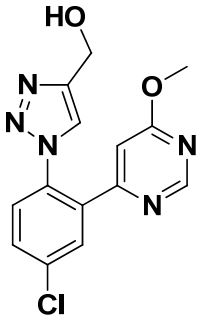
A una solución de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (1.46 g, 4.10 mmol) en AcOH (10ml) se agregó 48 % de HBr acuoso (5 ml, 44.2 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró hasta secarse y luego se dividió en EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, y el solvente se redujo al vacío hasta que comenzó a formarse un sólido. La suspensión resultante se trituró con Et_2O. El sólido se filtró y se lavó con Et_2O para obtener 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (1 g, 71.3 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS(ESI) ***m/z:*** 342.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.83 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 7.99 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.87 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 6.45 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -62.61 (s).

Intermediario 16

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



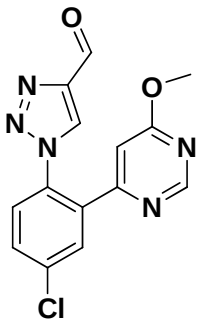
16A. Preparación de {1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metanol



{1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metanol (0.44 g, 52.5 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito para la preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina, como se describió en el Intermediario 9C, reemplazando etiniltrimetilsilano por alcohol de propargilo (0.38 ml, 6.36 mmol). MS(ESI) *m/z:* 318.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H),

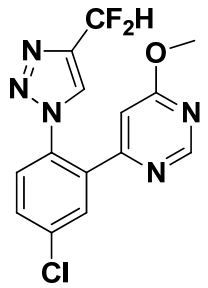
6.42 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 4.77 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H).

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



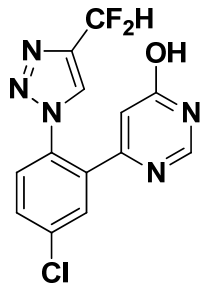
A una solución de {1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metanol (95 mg, 0.3 mmol) en DMSO (1 ml) se agregó IBX (92 mg, 0.33 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se agregaron agua y $NaHCO_3$ saturado, y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de fase normal para obtener 1-[4-cloro-2-(6-metoxi pirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (82 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) ***m/z:*** 316.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.16 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

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



A una solución de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (427 mg, 1.35 mmol) en DCM (30 ml) se agregó DAST (0.54 ml, 4.1 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (441 mg, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS(ESI) ***m/z:*** 338.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, ***J***=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 6.89 (t, ***J***=54.6 Hz, 1H), 6.52 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 3H). RMN-^{19}F (376MHz, $CDCl_3$) δ -112.40 (s).

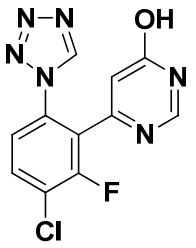
16D. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol



6-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (370 mg, 88 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito para la preparación de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol, como se describió en el Intermediario 9E, reemplazando 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina por 4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (441 mg, 1.31 mmol). MS(ESI) ***m/z:*** 324.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.51 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 6.92 (t, ***J***=54.6 Hz, 1H), 6.43 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, $CDCl_3$) δ -112.69 (s).

Intermediario 17

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



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

A 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (300 mg, 1.183 mmol) disuelta en AcOH (3 ml) se agregó trimetoximetano (377 mg, 3.55 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, se agregó NaN_3 (231 mg, 3.55 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción se agregó agua y se formó un precipitado. La mezcla se filtró para recolectar el residuo sólido, el filtrado se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener un sólido crudo, que luego se combinó con el residuo sólido original recolectado. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (367 mg, 100 % de rendimiento). MS (ESI) ***m/z***: 307.08 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.59 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, ***J***=8.7, 7.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, ***J***=8.6, 1.8 Hz, 1H),

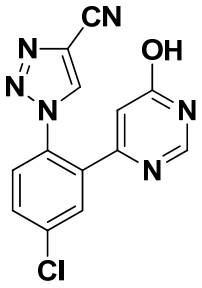
6.86 (dd, *J*=1.9, 1.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)

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

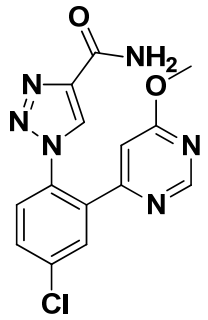
A una solución de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (50 mg, 0.163 mmol), NaI (244 mg, 1.630 mmol) disuelto en ACN (1.6 ml), se agregó TMSCl (0.2 ml, 1.630 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. A la mezcla de reacción se agregó CELITE®, la suspensión se filtró, y los orgánicos recolectados se concentraron para obtener un sólido crudo. La purificación mediante cromatografía de fase normal, y luego la trituración con Et_2O, produjeron 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (46 mg, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 293.08 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (dd, *J*=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H).

Intermediario 18

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

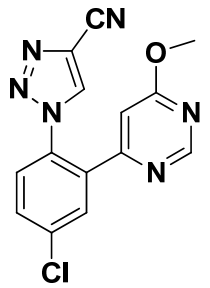


18A. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (300 mg, 80 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito para la preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] fenil}-6-metoxipirimidina, como se describió en el Intermediario 9C, reemplazando etiniltrimetilsilano por prop-2-inamida (176 mg, 2.55 mmol). MS(ESI) ***m/z:*** 331.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, ***J***=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 7.05 (br. s., 1H), 6.53 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 5.66 (br. s., 1H), 3.97 (s, 3H).

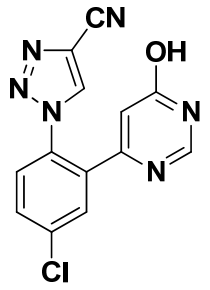
18B. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



A una suspensión de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (91 mg, 0.28 mmol) y TEA (115 µl, 0.83 mmol) en EtOAc (6.88 ml) se agregó T3P® (50 % en EtOAc) (0.49 ml, 0.83 mmol) por goteo. La reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 1 h. Se agregaron TEA (115 µl, 0.83 mmol) y T3P® (50% en EtOAc) adicionales (0.49 ml, 0.83 mmol), y la reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 30 min más. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (91 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) ***m/z:*** 313.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, ***J***=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 6.65 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

18C. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-

il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

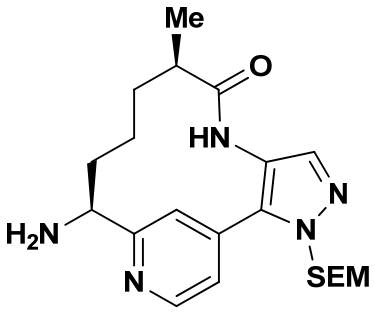


A una suspensión de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (91 mg, 0.29 mmol) en ACN (3 ml), se agregó TMSI (0.2 ml, 1.47 mmol) a temperatura ambiente, y la solución se calentó a 50 °C durante 15 h. La reacción se vertió en 10 % de $Na_2S_2O_3$ y $NaHCO_3$ saturado, luego se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. En reposo, un sólido precipitó de la capa orgánica. El sólido se filtró y se enjuagó con EtOAc y se secó al aire para obtener 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (60 mg, 69.0 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) ***m/z:*** 299.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, ***J***=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H).

Intermediario 19

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-Amino-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona



19A. Preparación de 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol

A una solución de 4-nitro-1*H*-pirazol (5.0 g, 44.2 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C se agregó N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina (0.948 ml, 4.43 mmol) y luego se agregó SEM-Cl (12.55 ml, 70.7 mmol) por goteo. La mezcla de reacción luego se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 4-nitro-1-((2-trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol como un aceite transparente (2.4 g, 21% de rendimiento). RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 0.99 - 0.90 (m, 2H), 0.05 - -0.03 (m, 9H).

19B. Preparación de (1-(4-(4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-bencilo

A un vial de presión purgado con N_2 se agregó (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-bencilo,

preparado como se describió en el Intermediario 23, (1.9 g, 6.00 mmol), 4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol, preparado como se describió en el Intermediario 41A, (1.6 g, 6.60 mmol), di(adamant-1-il)(butil)fosfina (0.323 g, 0.90 mmol), PvOH (0.209 ml, 1.80 mmol) y K_2CO_3 (2.48 g, 17.9 mmol). A la mezcla anterior luego se agregó N,N-dimetilacetamida (45 ml), y el vial se purgó con N_2 durante 5 min. A esta mezcla luego se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.135 g, 0.600 mmol). La mezcla de reacción se purgó nuevamente con N_2. El vial se selló y se calentó en microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió en LiCl acuoso al 10 % (15 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron en $MgSO_4$. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener (1-(4-(4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-bencilo (1.92 g, 58% de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z*: 524.2 $(M+H)^+$.

19C. Preparación de (1-(4-(4-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-bencilo

Una solución de (1-(4-(4-nitro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-

3-en-1-il)carbamato de (*S*)-bencilo (1.92 g, 3.68 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 41B, en MeOH (20 ml) y AcOH (2 ml) se calentó a 40 °C. A la solución transparente anterior, luego se agregó lentamente Zn (0.481 g, 7.35 mmol, en 3 porciones (50:25:25 %)) y se agitó a la misma temperatura durante 5 min. La mezcla de reacción se monitoreó mediante LCMS, y cuando se completó, a la mezcla de reacción enfriada se agregó 2.0 g de K_2CO_3 (1 g para 1 ml AcOH) y 2 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, luego se filtró en una almohadilla de CELITE® y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo luego se dividió en EtOAc (30 ml) y solución saturada de $NaHCO_3$ (15 ml. Las capas orgánicas se separaron y se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener (1-(4-(4-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-bencilo (1.15 g, 63% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ESI) *m/z*: 494.4 $(M+H)^+$.

19D. Preparación de ((*S*)-1-(4-(4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo

A un matraz de fondo redondo de 250 ml de 3 cuellos purgado con N_2, se agregó una solución de (1-(4-(4-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-

il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-bencilo (1.15 g, 2.33 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 41C, y EtOAc (15 ml). La solución se enfrió a -10 °C, y se agregaron ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico, como se preparó en el Intermediario 2, (350 mg, 3.49 mmol), piridina (0.564 ml, 6.99 mmol) y T3P® (2.77 ml, 4.66 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la solución se calentó a temperatura ambiente, y luego se agitó durante un período de 20 h. Se agregaron agua (20 ml) y EtOAc (20 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc produjo ((*S*)-1-(4-(4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo (1.12 g, 79% de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 576.4 $[M+H]^+$.

19E. Preparación de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de bencilo

A un matraz de fondo redondo de 250 ml, de 3 cuellos, purgado con N_2, se agregó una solución de ((*S*)-1-(4-(4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-

pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de bencilo (1.12 g, 1.945 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 41D, en DCE (18 ml). La solución se roció con Ar durante 15 min. Se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (662 mg, 0.778 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en microondas durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se retiró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH para obtener N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de bencilo (477 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS(ESI) *m/z*: 548.3 $[M+H]^+$.

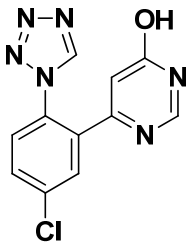
19F. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Se agregó Pd/C (0.93 g, 0.871 mmol) a un matraz de hidrogenación Parr® de 250 ml que contenía una solución de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de bencilo (477 mg, 0.871 mmol),

preparada como se describió en el Intermediario 41E, en EtOH (20 ml). El matraz se purgó con N_2 y se presurizó a 55 psi (3.86kg/cm^2) de H_2 y se agitó durante 4 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE® y se concentró para obtener (9R,13S)-13-amino-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (245 mg, 64% de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS(ESI) *m/z*: 416.4 $[M+H]^+$.

Intermediario 20

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



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

A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0.507 g, 2.151 mmol) disuelta en AcOH (5.4 ml) se agregó trimetoximetano (0.685 g, 6.45 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de ese tiempo, se agregó NaN_3 (0.420 g, 6.45 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó agua para formar un precipitado. El

precipitado se recolectó mediante filtración, y el filtrado se extrajo con EtOAc, que luego se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener un sólido crudo. El residuo sólido combinado se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 4-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0.59 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) ***m/z***: 289.08 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.74 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, ***J***=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)

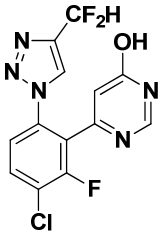
20B. Preparación de 6-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol

A una solución de 4-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0.59 g, 2.044 mmol), NaI (3.06 g, 20.44 mmol) en ACN (20.44 ml) se agregó TMSCl (2.6 ml, 20.44 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó CELITE® a la mezcla de reacción, la suspensión se filtró y se concentró para obtener una mezcla cruda sólida. El sólido se purificó mediante cromatografía de fase normal, luego se volvió a cristalizar de EtOAc para obtener 6-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (370 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 275.08 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (br. s., 1H), 9.72 (s, 1H), 7.97 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 7.92 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H),

7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 6.48 (d, *J*=0.7 Hz, 1H).

Intermediario 21

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



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

A una solución amarilla transparente enfriada (0 °C) de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1.058 g, 4.17 mmol) en ACN (59.6 ml) se agregó nitrito de isoamilo (0.84 ml, 6.26 mmol), y luego se agregó $TMSN_3$ (0.82 ml, 6.26 mmol) por goteo. Después de 10 min, se retiró el baño frío, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Se agregaron alcohol de propargilo (0.75 ml, 12.51 mmol) y Cu_2O (0.060 g, 0.42 mmol). Después de 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl saturado, salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener un aceite marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener (1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (0.8 g, 57.1 % de rendimiento) como una espuma amarilla. MS

(ESI) ***m/z***: 336.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.37 (dd, ***J***=8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.81 (t, ***J***=1.2 Hz, 1H), 4.76 (d, ***J***=5.9 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.18 (t, ***J***=6.1 Hz, 1H).

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

A la solución de (1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (0.8 g, 2.38 mmol) en DMSO (9.53 ml), se agregó IBX (0.734 g, 2.62 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, se agregaron agua y $NaHCO_3$ saturado, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (0.64 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 334.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.12 (s, 1H), 8.60 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.71 (dd, ***J***=8.6, 7.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, ***J***=8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, ***J***=1.8, 1.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

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

A la solución de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbaldehído

(0.3 g, 0.9 mmol) en DCM (24 ml), se agregó DAST (0.54 ml, 4.09 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. A la reacción se agregó agua, y la mezcla resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0.256 g, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 356.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.94 (t, ***J***=1.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, ***J***=8.6, 7.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, ***J***=8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.69 (m, 2H), 4.00 (s, 3H).

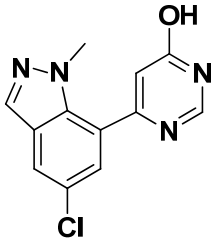
21D. Preparación de 6-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol

Una solución amarilla transparente de 4-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0.256 g, 0.72 mmol) en HOAc (3.6 ml) y 48 % de HBr acuoso (4.07 ml, 36.0 mmol) se calentó a 65 °C durante 3 h, y luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La goma amarilla se suspendió en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x), salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en Et_2O (3 ml), se sometió a ultrasonido y se filtró. El sólido se enjuagó con Et_2O (2 ml), se secó al aire con succión para obtener 6-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-

il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0.23 g, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 342.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.56 (t, ***J***=1.4 Hz, 1H), 8.05 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, ***J***=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, ***J***=8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (t, ***J***=54.0 Hz, 1H), 6.58 (t, ***J***=1.2 Hz, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -114.68 (s), -115.20 (s).

Intermediario 22

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



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

A una solución de 7-bromo-5-cloro-1H-indazol (5.0 g, 21.60 mmol) y K_2CO_3 (14.93 g, 108 mmol) en DMSO (24.91 ml) se agregó CH_3I (1.62 ml, 25.9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua, y el sólido resultante se filtró a través de un embudo de Buchner, se lavó con agua y se secó al vacío. Los regioisómeros se separaron mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc, donde el isómero que se eluyó en primer lugar de la columna es 7-bromo-5-cloro-1-metil-1H-indazol (2.83 g, 53.4%), según lo confirmado mediante RMN-^{1}H y un NOE

negativo. MS (ESI) ***m/z***: 245 $(M+H)^+$ y 247 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d6) δ 8.12 - 8.09 (m, 1H), 7.88 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 3H).

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

A una solución en agitación de 7-bromo-5-cloro-1-metil-1H-indazol (1.0 g, 4.07 mmol) en dioxano (20.37 ml) a temperatura ambiente, se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1.190 g, 4.68 mmol) y KOAc (1.839 g, 18.74 mmol). La reacción se purgó con Ar (3x). Se agregó complejo de Pd(dppf)Cl_2 y DCM (0.266 g, 0.326 mmol), la reacción se purgó nuevamente con Ar, y se calentó a 90 °C. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con agua, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc para obtener 5-cloro-1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (0.47 g, , 39.4 % de rendimiento), un aceite que se solidificó lentamente en reposo. MS (ESI) ***m/z***: 293.0 $(M+H)^+$ y 295.0 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.40 (s, 12H).

22C. Preparación de 5-cloro-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-

1-metil-1H-indazol

A un vial grande para microondas se agregaron 4-cloro-6-metoxipirimidina (0.201 g, 1.391 mmol), 5-cloro-1-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (0.407 g, 1.391 mmol) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (0.70 ml, 1.391 mmol) en DME (5.56 ml)/EtOH (0.696 ml). La mezcla se purgó con Ar durante varios min, se agregó aducto de PdCl2(dppf)-CH_2Cl_2 (0.114 g, 0.139 mmol) y luego se calentó a 90 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un residuo naranja-marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc para obtener 5-cloro-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1H-indazol (0.382, 100%) como un sólido. MS (ESI) *m/z*: 275.1 $(M+H)^+$ y 277.1 $(M+2+H)^+$.

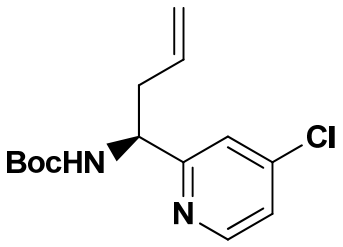
22D. Preparación de 6-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol

Una solución amarilla transparente de 5-cloro-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1-metil-1H-indazol (0.382 g, 1.391 mmol) en AcOH (3 ml) y 48 % de HBr acuoso (1.639 ml, 14.49 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc

adicional, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El sólido resultante se suspendió con Et_2O, se filtró y se secó al vacío para obtener 6-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (0.085 g, 23.5%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 261.0 $(M+H)^+$ y 263.0 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d6) δ 12.78 (br. s., 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).

Intermediario 23

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



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

A una solución de *S*-(-)-*t*-butil-sulfinamida (0.856 g, 7.06 mmol) en DCM (14.13 ml) se agregaron secuencialmente $CuSO_4$ (2.481 g, 15.54 mmol) y 4-cloropicolinaldehído (1.0 g, 7.06 mmol). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la suspensión marrón se filtró a través de CELITE®, que se eluyó con DCM para obtener un filtrado marrón transparente. La concentración produjo producto crudo como un aceite marrón que pesaba 1.85 g. La

purificación mediante cromatografía de fase normal produjo N-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (1.31 g) como un aceite amarillo transparente. MS (ESI) *m/z*: 245.0 $(M+H)^+$.

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

A una mezcla enfriada (0-5 °C) de $InCl_3$ (13.56 g, 61.3 mmol) en THF (170 ml) se agregó por goteo durante 30 min bromuro de alilmagnesio 1M en Et_2O (62 ml, 61.3 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, una solución de 4-cloro-2-[(E)-2-[(S)-2-metilpropan-2-sulfinil]etenil]piridina (10 g, 40.9 mmol) en EtOH (170 ml) se agregó a la mezcla de reacción. Después de 2-3 h, la reacción se concentró al vacío a 50-55 °C. El material crudo se dividió en EtOAc (200ml) y agua (50ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener (*R*)-N-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida (13.5 g, 106%) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z*: 287.2 (M+H)+.

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

(R)-N-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida (75 g, 261 mmol) se disolvió en

MeOH (1500 ml). Se agregó HCl 6 N (750 ml, 4.5 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con agua (2 L), se lavó con EtOAc (500ml). La capa acuosa se basificó con Na_2CO_3 acuoso saturado, luego se extrajo en EtOAc (3 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 L) y salmuera (1 L), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío a 50-55 °C para obtener (1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-amina (43 g, 90 %). MS (ESI) *m/z*: 183.2 (M+H)+.

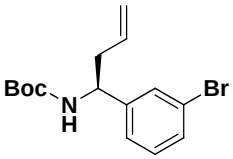
23D. Preparación de N-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

Se agregaron (1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-amina (42g, 230 mmol) disuelta en DCM (420 ml), Et_3N (32.1 ml, 230 mmol) y luego se agregó BOC_2O (53.4 ml, 230 mmol) por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 h. La reacción se diluyó con exceso de DCM (1 L), se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500ml). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener N-[(1*S*)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (61 g, 86%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) *m/z*: 283.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, 1H), 7.26-7.16 (dd, 2H), 5.69-5.61 (m, 1H), 5.59 (bs, 1H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.76 (bs, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 1.42 (s,

9H).

Intermediario 24

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



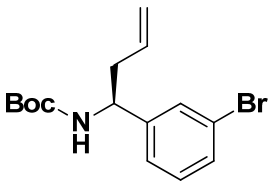
24A. Preparación de (R)-*N*-[(1E)-(3-bromofenil)metiliden]-2-metilpropan- 2-sulfinamida

A 3-bromobenzaldehído (7.8 g, 42.2 mmol) se agregó (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (5.11 g, 42.2 mmol), Cs_2CO_3 (20.60 g, 63.2 mmol) en DCM (211 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 días. La mezcla de reacción luego se dividió con salmuera (50 ml) y DCM (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes produjo (R)-N-[(1E)-(3-bromofenil)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (11.8 g, 97 %) como un aceite de color ámbar. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.02 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.74 (dt, *J*=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J*=8.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 9H). MS (ESI) *m/z*: 290 $(M+H)^+$.

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

A (*R*)-N-[(1E)-(3-bromofenil)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (11.8 g, 40.9 mmol) en THF (190 ml), en un matraz de 3 cuellos enfriado a 0 °C, se agregaron bromuro de alilo (3.90 ml, 45.0 mmol) e In (6.58 g, 57.3 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 18 h, la reacción se calentó a 50 °C durante 6 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, y el filtrado se inactivó con agua (100 ml). Un material gelatinoso transparente espeso se formó en la capa acuosa. Los orgánicos se extrajeron con EtOAc (4 x 75 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener (R)-*N*-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite transparente (9.6 g, 71%). RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.41 (dt, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 2H), 4.46 (ddd, *J*=8.1, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.53 - 2.40 (m, 1H), 1.23 - 1.19 (m, 9H).

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

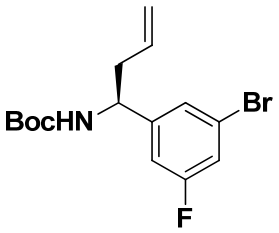


A

(R)-*N*-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida (9.6 g, 29.1 mmol) en MeOH (300 ml) se agregó HCl conc. (4 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró, y el residuo se disolvió en DCM (300 ml), se enfrió a 0 °C, y luego se agregaron TEA (16.20 ml, 116 mmol) y Boc_2O (6.75 ml, 29.1 mmol) en DCM (20 ml). Después de 18 h, se agregó Boc_2O adicional (1 g), y la reacción se agitó 4 h. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes produjo N-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (7.3 g, 77 %) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 326.08 $(M+H)^+$.

Intermediario 25

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



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

A 3-bromo-5-fluorobenzaldehído (25g, 123 mol) disuelto en DCM (200 ml) se agregaron (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (14.96 g, 123 mol) y Cs_2CO_3 (40.2 g, 123 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener un aceite amarillo. El aceite amarillo se purificó mediante una columna ISCO de gel de sílice de 120 g que se eluyó con hexanos y EtOAc para obtener (*R*)-N-[(1E)-(3-bromo-5-fluorofenil)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (35 g, 93%) como un aceite amarillo. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 8.58 - 8.55 (m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 1.20 (s, 9H). LCMS m/z 306.1 (M+H).

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

N-[(1E)-(3-Bromo-5-fluorofenil)metiliden]-2,2-dimetilpropanamida (35 g, 114 mol) se disolvió en THF (500

ml) en un matraz de fondo redondo grande de 3 cuellos y purgado con Ar. La solución se enfrió a 0 °C y se agregó In en polvo (18.4 g, 160 mol), y luego se agregó bromuro de alilo (15.2 g, 126 mol) por goteo. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, luego se retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua (2 l) y el material gelatinoso se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró hasta obtener una masa oleosa. El material crudo se disolvió en agua (2 l), los orgánicos se extrajeron con EtOAc (4x200 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite. El líquido oleoso se purificó mediante una columna ISCO de gel de sílice y se eluyó con DCM/MeOH para obtener (*R*)-N-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida (34.9 g, 88% de rendimiento) como una masa semisólida. LCMS m/z 348.2 (M+H). RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 5.46 - 5.42 (m, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 1.09 (s, 9H)

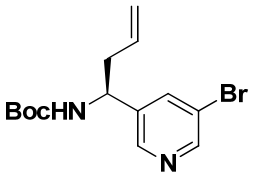
25C. Preparación de N-[(1*S*)-1-(3-Bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]carbamato

A una solución enfriada a 0 °C de (R)-N-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida (21.9 g, 100 mol) disuelta en MeOH (100 ml) se

agregó HCl conc. (50 ml) por goteo y luego la reacción se agitó a 0 °C durante 48 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró para obtener una masa sólida blanca. El residuo se disolvió en agua (1 L), y los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 200 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite marrón (11.5 g). La capa acuosa se basificó con NaOH, y los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 300 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite marrón (18 g). Los aceites combinados se disolvieron en DCM (500 ml), y a esto se agregó Boc_2O (22 g) y luego TEA (15 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante una columna Isco de gel de sílice de 330 g que se eluyó con hexanos y EtOAc para obtener un sólido blanco. El sólido blanco se trituró con hexanos, y el precipitado se recolectó mediante filtración para obtener N-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]carbamato (29.5 g, 87% de rendimiento).

Intermediario 26

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



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

Se disolvió 5-bromonicotinaldehído (6.6 g, 35.9 mmol) en DCM (200 ml). A la solución se agregaron Cs_2CO_3 (11.68 g, 35.9 mmol) y (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (4.34 g, 35.9 mol), y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los inorgánicos se filtraron, y el filtrado se concentró para obtener (*R*)-N-[(1E)-(5-cloropiridin-3-il)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida como un aceite (10.4g, 100% de rendimiento). LCMS m/z = 291.3.

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

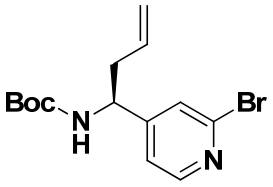
A una solución de (*R*)-N-[(1E)-(5-cloropiridin-3-il)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (10.36 g, 35.8 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C, se agregó In en polvo (5.76 g, 50.2 mmol) y alilbromuro (3.72 ml, 43.0 mmol). La mezcla de reacción se selló y se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 h, y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se tornó gradualmente de

amarillo pálido a amarillo verdoso a amarillo verdoso oscuro con el metal de indio, y se formaron partículas finas. La LCMS de la solución heterogénea negra verdosa mostró el pico y la masa del producto deseado. La solución se filtró a través de una almohadilla de CELITE® y se lavó con EtOAc. La solución se concentró para obtener una masa amarilla sólida. Los sólidos se disolvieron en MeOH (100 ml), y se agregó una solución de HCl 4 N en dioxano (25 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 6 h, se agregó HCl conc. (1 ml), y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para obtener un sólido amarillo. El sólido se disolvió en una mezcla de THF, dioxano y DCM (1:1;1, 200 ml). A esta solución se agregó TEA (20 ml) y luego Boc_2O (8.1 g, 37.1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La LCMS confirmó la formación del producto deseado. A la mezcla de reacción se agregó agua (200 ml), y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de CELITE® y se lavó con EtOAc (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener un aceite marrón rojizo. El material crudo se purificó mediante una columna Isco de gel de sílice de 80 g y se eluyó con hexanos y EtOAc. Se obtuvo (*R*)-N-[(1S)-1-(5-cloropiridin-3-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida como una masa sólida de color amarillo pálido (4.3 g, 36.7% de

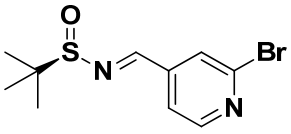
rendimiento). LCMS m/z 327.1(M+H). RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 - 8.59 (m, 1H), 8.51 - 8.48 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 5.76 - 5.63 (m, 1H), 5.23 - 5.14 (m, 2H), 5.00 - 4.84 (m, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 2.60 - 2.44 (m, 2H), 1.48 - 1.35 (m, 9H).

Intermediario 27

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



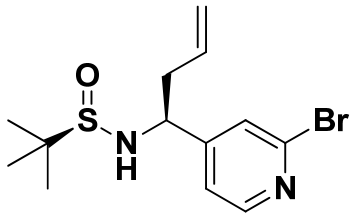
27A. Preparación de (*R*)-N-[(1E)-(2-bromopiridin-4-il)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida



A una suspensión agitada de (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (13.03 g, 108 mmol) y Cs_2CO_3 (52.5 g, 161 mmol) en DCM (400 ml) se agregó 2-bromopiridina-4-carbaldehído (20 g, 108 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción luego se agitó durante 18.5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró, y el filtrado se concentró. El

residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener (*R*)-N-[(1E)-(2-bromopiridin-4-il)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (27.2 g, 87%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 289-291.0 (M+H)+.

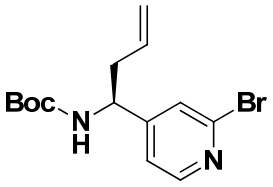
27B. Preparación de (*R*)-N-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfonamida



A una solución de (*R*)-N-[(1E)-(2-bromopiridin-4-il)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0.73 g, 2.52 mmol) e In (0.435 g, 3.79 mmol) en THF (6 ml) se agregó lentamente 3-bromoprop-1-eno (0.458 g, 3.79 mmol), y la solución resultante se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de CELITE®, y el filtrado se concentró. Al residuo se agregaron EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ acuoso al 5 % (1 L), y una emulsión se formó inmediatamente. La suspensión se filtró a través de papel. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener (0.62 g, 74%) de

(*R*)-N-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfonamida como un líquido amarillo. MS (ESI) m/z: 331-333.0 (M+H)+.

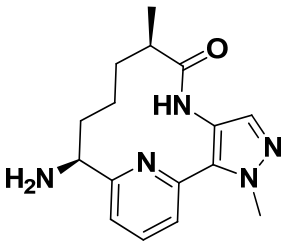
27C. Preparación de N-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo



A una solución de (*R*)-N-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida (1.38 g, 4.17 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó HCl 4 N en dioxano (5.21 ml, 20.83 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente, luego se concentró. Al residuo resultante se agregaron ACN (10 ml), TEA (5.8 ml, 41.7 mmol) y Boc_2O (1.818 g, 8.33 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se absorbió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener N-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo (0.80 g, 58.7%) como un aceite amarillo pálido. MS (ESI) m/z: 324-326.1 (M+H)+.

Intermediario 28

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



28A. Preparación de (*S*)-N-[(1E)-(6-cloropiridin-2-il)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida

A una solución de *(S)*-2-metilpropan-2-sulfinamida (1.712 g, 14.13 mmol) en DCM (61.4 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (6.91 g, 21.19 mmol) y 6-cloropicolinaldehído (2.0 g, 14.13 mmol). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 17 h, la reacción se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener (*S*)-N-[(1E)-(6-cloropiridin-2-il)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (3.58g, 100%) como un aceite amarillo.

RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.79 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=7.9, 0.7 Hz, 1H), 1.28 (s, 10H).

28B. Preparación de (S)-N-[(1S)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida y 28C. Preparación de (S)-N-[(1R)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida

A una mezcla de (*S*)-N-[(1E)-(6-cloropiridin-2-il)metiliden]-2-metilpropan-2-sulfinamida (1.73 g, 7.07 mmol) e In (0.92 g, 10.60 mmol) en THF (17.7 ml) se agregó lentamente 3-bromoprop-1-eno (0.92 g, 10.60 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de CELITE®, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal, con hexanos y EtOAc, lo que produjo 5.6:1 de (*S*)-N-[(1*S*)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida:(*S*)-N-[(1*R*)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2- metilpropan-2-sulfinamida (2.42 g, 58%) como un semisólido marrón. MS (ESI) *m/z*: 287.4 $(M+H)^+$.

28D. Preparación de (S)-2-metil-N-[(1R)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]propan-2-sulfinamida (Diastereómero A). y 28E. Preparación de (S)-2-metil-N-[(1S)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)

piridin-2-il]but-3-en-1-il]propan-2-sulfinamida (Diastereómero B)

A un vial de presión purgado con N_2 se agregaron 5.6:1 de (*S*)-N-[(1*S*)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida: (*S*)-N-[(1*R*)-1-(6-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il]-2-metilpropan-2-sulfinamida (2.18 g, 7.60 mmol), 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (0.966 g, 7.60 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 32A, di(adamant-1-il)(butil)fosfina (0.954 g, 2.66 mmol), PvOH (0.300 ml, 2.58 mmol), K_2CO_3 (3.62 g, 26.2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.341 g, 1.52 mmol) y DMF (15.2 ml). El vial se purgó con Ar. El vial se selló y se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se dividió en agua y EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x), y las capas orgánicas se combinaron y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal, luego segunda purificación mediante cromatografía de fase inversa para obtener (S)-2-metil-N-[(1R)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]propan-2-sulfinamida (Diastereómero A) (0.275 g, 13 %), MS(ESI) *m/z*:274.4 $(M+H)^+$; y (S)-2-metil-N-[(1S)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]pro

pan-2-sulfinamida (Diastereómero B) (1.2 g, 57 %); MS(ESI) *m/z*: 274.4 $(M+H)^+$.

28F. Preparación de N-[(1*S*)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

(1*S*)-1-(6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-amina (Diastereómero B) (1.2 g, 3.18 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y dioxano (25 ml). se agregó HCl 4 N en dioxano (4.8 ml, 19.1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se concentró. El residuo se coevaporó con tolueno, se disolvió en DCM (40 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó TEA (4.43 ml, 31.8 mmol) y luego BOC_2O (0.738 ml, 3.18 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, y luego la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo N-[(1*S*)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (393 mg, 33% de rendimiento) como un aceite naranja. MS (ESI) *m/z*: 374.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 7.84 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.77 - 5.58 (m, 1H), 5.40 (br. s., 1H), 5.13 - 5.01 (m, 2H), 4.92 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.71 - 2.51 (m,

2H), 1.43 (s, 9H).

28G. Preparación de N-[(1*S*)-1-[6-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de N-[(1*S*)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il) piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (393 mg, 1.05 mmol) en MeOH (6.4 ml) se agregó AcOH (0.64 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C, luego se agregó Zn en polvo (206 mg, 3.16 mmol) en porciones. Después de 1 h, se agregó Zn adicional (198 mg). Cuando se completó la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se dividió en DCM y $NaHCO_3$ saturado, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener N-[(1*S*)-1-[6-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il) piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (343 mg, 95 % de rendimiento) como una espuma amarilla. MS(ESI) *m/z:* 344.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J*=7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.70 (ddt, *J*=17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.46 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.13 - 4.99 (m, 2H), 4.89 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.71 - 2.53 (m, 2H), 1.49 - 1.30 (m, 9H).

28H. Preparación de N-[(1*S*)-1-(6-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il}piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A N-[(1*S*)-1-[6-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il) piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (343 mg, 0.999 mmol) en EtOAc (3.33 ml) se agregó una solución de ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0.150 g, 1.498 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 2, en EtOAc (1 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, se agregó piridina (0.24 ml, 3.0 mmol) y luego una solución de T3P® al 50 % en EtOAc (1.19 ml, 1.50 mmol). Después de 2 h, la reacción se dividió en $NaHCO_3$ saturado y EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, y luego se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo N-[(1*S*)-1-(6-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il}piridin-2-il) but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (360 mg, 85%) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 426.5 $(M+H)^+$.

RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (br. s., 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 1H), 6.01 (ddd, *J*=17.4, 10.0, 7.6 Hz, 1H), 5.78 - 5.57 (m, 1H), 5.35 - 5.04 (m, 5H), 4.91 (br. s., 1H), 4.06 (s, 3H), 3.26 - 3.06 (m, 1H), 2.81 - 2.54 (m, 2H), 1.54 - 1.30 (m, 12H).

28I. Preparación de N-[(9*R*,10E,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

Una solución de N-[(1*S*)-1-(6-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il}piridin-2-il) but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (140 mg, 0.329 mmol) en EtOAc (25 ml) se purgó con Ar durante 20 min. Se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (0.112 g, 0.132 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se realizó la purificación mediante cromatografía de fase normal y luego mediante cromatografía de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto deseado se basificaron (pH ~8) con $NaHCO_3$ saturado y luego se concentraron. El residuo se dividió en agua y EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener N-[(9*R*,10E,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (96 mg, 66% de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 398.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H

(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.12 (br. s., 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (t, ***J***=7.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, ***J***=7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 5.98 - 5.83 (m, 1H), 5.55 (dd, ***J***=15.7, 7.4 Hz, 1H), 5.41 (d, ***J***=6.6 Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 3H), 3.15 (quin, ***J***=7.3 Hz, 1H), 2.84 - 2.56 (m, 2H), 1.51 - 1.32 (m, 12H).

28J. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo y 28K. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-2(6),4-dien-13-il]carbamato de *terc*-butilo

Una solución de N-[(9***R***,10E,13***S***)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.096 g, 0.024 mmol) en EtOH (4 ml) se hidrogenó a 20 psi (1.4kg/cm^2) de H_2 en presencia de PtO_2 (20 mg) durante 20 h. La mezcla se filtró lavándose con MeOH y EtOAc.

El filtrado se concentró y luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener, después de la neutralización de las fracciones y la extracción, N-[(9***R***,13***S***)-3,9- dimetil-8-oxo-3,4,7,18- tetraazatriciclo [12.3.1.0^{2,6}]octadeca-2(6),4-dien-13-il]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 20.4 % de rendimiento), MS(ESI) ***m/z***: 406.2 $(M+H)^+$; y

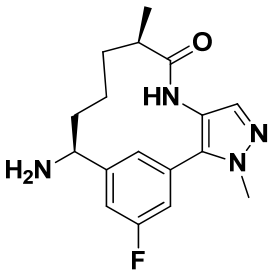
N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il] carbamato de *terc*-butilo (68 mg, 70.5 % de rendimiento), MS(ESI) *m/z*: 400.2 $(M+H)^+$.

28L. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A una solución de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.035 g, 0.088 mmol) en DCM (0.5 ml) se agregó TFA (0.2 ml, 2.60 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse y se coevaporó con CH_3CN. El residuo se neutralizó disolviéndose en MeOH, pasándose a través de un cartucho $NaHCO_3$ (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0.90 mmol) y se concentró el filtrado para obtener (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15mg, 57 % de rendimiento) como un vidrio transparente. MS (ESI) *m/z*: 300.5 $(M+H)^+$.

Intermediario 29

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7- triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1 (18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



29A. Preparación de N-[(1*S*)-1-[3-fluoro-5-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)fenil] but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A N-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo (0.19 g, 0.552 mmol), 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (0.070 g, 0.552 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0.059 g, 0.166 mmol), ácido piválico (0.019 ml, 0.166 mmol), K_2CO_3 (0.229 g, 1.656 mmol) se agregó DMF (1.1 ml), y la mezcla se purgó con Ar. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.025 g, 0.110 mmol), y la reacción se calentó a 120 °C durante 18 h. La reacción se dividió en agua (15 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener N-[(1*S*)-1-[3-fluoro-5-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)fenil]

but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.123 g, 57%) como un aceite amarillo. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (dt, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.76 - 5.60 (m, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 2H), 4.90 (br. s., 1H), 4.78 (br. s., 1H), 3.78 - 3.69 (m, 3H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 1.41 (br. s., 9H).

29B. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il) -5-fluorofenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A *N*-[(1S)-1-[3-fluoro-5-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)fenil] but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.123 g, 0.315 mmol) disuelto en acetona (5 ml)/ agua (1 ml), enfriado a 0 °C, se agregaron NH_4Cl (0.084 g, 1.575 mmol) y Zn (0.206 g, 3.15 mmol). El baño de hielo se retiró. Después de 3 h, la reacción se filtró, y el filtrado se dividió en agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con DCM y 0-10 % de MeOH como eluyentes para obtener *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il) -5-fluorofenil] but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.105 g, 92%). MS (ESI) *m/z*: 361.08 $(M+H)^+$.

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

A *N*-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-fluorofenil]but- 3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.105 g, 0.291 mmol) en EtOAc (0.58 ml) se agregó ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0.035 g, 0.350 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 2, en 0,3 ml de EtOAc. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó base de Hunig (0.153 ml, 0.874 mmol) y luego una solución de T3P® al 50 % en EtOAc (0.347 ml, 0.583 mmol). Después de 4 h, la reacción se dividió en $NaHCO_3$ saturado (5 ml) y EtOAc (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener el producto deseado (53.0 mg, 41%) como una espuma amarilla. MS (ESI) *m/z*: 443.5 $(M+H)^+$.

29D. Preparación de *N*-[(9*R*,10E,13*S*)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il] carbamato de *terc*-butilo

Una solución de *N*-[(1S)-1-(3-fluoro-5-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut -3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il} fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.053 g, 0.120 mmol) en DCE desgasificado (10 ml) se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas en presencia de catalizador de Grubbs de segunda generación (0.041 g, 0.048 mmol). La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener *N*-[(9*R*,10E,13*S*)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il] carbamato de *terc*-butilo (27.0 mg, 54%) como un sólido oscuro. MS (ESI) *m/z*: 415.4 $(M+H)^+$.

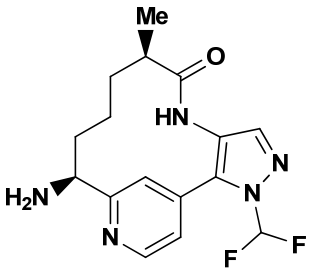
29E. Preparación de (9R,13S)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1 (18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Una solución de N-[(9R,10E,13S)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.027 g, 0.065 mmol) en EtOH (3 ml) se hidrogenó

en presencia de PtO_2 (5 mg) durante 6 h. Después de este tiempo, la reacción se filtró a través de CELITE®, y el filtrado se concentró hasta obtener N-[(9*R*,13*S*)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (19 mg). El grupo protector Boc se retiró disolviendo el material en 3 ml de 50 % de TFA/DCM. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se absorbió en DCM y MeOH, y se filtró a través de un cartucho básico. La concentración del filtrado produjo (9R,13S)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1 (18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (19 mg, 92%) como un sólido oscuro. MS (ESI) *m/z*: 317.4 $(M+H)^+$.

Intermediario 30

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



30A. Preparación de 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol

Cs_2CO_3 (14.41 g, 44.2 mmol) se suspendió en una solución de 4-nitro-1H-pirazol (5.00 g, 44.2 mmol) y DMF (40

ml). Después de calentarse a 120 °C durante 5 min, se agregó 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio sólido (13.48 g, 88 mmol) en 10 porciones iguales durante 20 min. La reacción se completó después de 10 min de calentamiento adicional. La mezcla se agregó a una ampolla de decantación que contenía 100 ml de agua y se extrajo con Et_2O (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc produjo 1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol (6.99 g, 42.9 mmol, 97 % de rendimiento) como un aceite incoloro transparente. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.39 - 7.05 (t, ***J*** = 60 Hz, 1H).

30B. Preparación de (1-(4-(1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado con N_2, se agregó (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo, preparado como se describió en el Intermediario 23, (10 g, 35.4 mmol), 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol, preparado como se describió en el Intermediario 30A, (6.34 g, 38.9 mmol) y dioxano (100 ml). La solución se hizo burbujear con N_2 durante 5 min y se agregaron $Pd(OAc)_2$ (0.40 g, 1.7 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (1.27 g, 3.5 mmol), K_2CO_3 (14.7 g, 106 mmol) y PvOH (1.08 g, 10.61 mmol). La mezcla de reacción se hizo

burbujear con N_2 durante 5 min y luego se calentó a 100 °C durante 3 h. Se agregó agua (200 ml). La mezcla de reacción luego se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc produjo (1-(4-(1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (12.91 g, 31.5 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite amarillento. MS(ESI) ***m/z:*** 410.4 $[M+H]^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (dd, *J*=5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.27 - 6.91 (t, *J*=58 Hz, 1H), 5.79 - 5.63 (m, 1H), 5.16 - 5.03 (m, 2H), 4.92 (d, *J*=5.9 Hz, 1H), 2.67 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.46 (br. s., 9H).

30C. Preparación de (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 100 ml, de 3 cuellos se agregó una solución de (1-(4-(1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0.78 g, 1.90 mmol) en MeOH (12 ml) y una solución de NH_4Cl (1.02 g, 19 mmol) en agua (3 ml). A la solución se agregó Fe (0.53 g, 9.49 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 h. Se agregó agua (50

ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de CELITE® y se enjuagó con MeOH (200 ml). El filtrado se concentró. El residuo se dividió en EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH produjo (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0.585 g, 1.54 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite. MS(ESI) ***m/z:*** 380.1 $[M+H]^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (dd, ***J***=5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.28 - 6.97 (t, ***J***=58 Hz, 1H), 5.80 - 5.66 (m, 1H), 5.65 - 5.53 (m, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 2H), 4.87 (br. s., 1H), 3.22 (br. s., 2H), 2.65 (t, ***J***=6.5 Hz, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 9H).

30D. Preparación de ((*S*)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 250 ml de 3 cuellos purgado con N_2, se agregó una solución de (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (5 g, 13.18 mmol) y EtOAc (50 ml). La solución se enfrió a -10 °C y se agregaron ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico, como se preparó en el Intermediario 2,

(1.72 g, 17.13 mmol), piridina (4.26 ml, 52.7 mmol) y T3P® (23.54 ml, 39.5 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento, y la solución se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante un período de 20 h. Se agregaron agua (30 ml) y EtOAc (30 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc produjo ((*S*)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (5.69 g, 12.33 mmol, 94 % de rendimiento). MS(ESI) ***m/z:*** 462.2 $[M+H]^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (dd, ***J***=5.0, 0.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.32 (t, ***J***=59 Hz, 1H), 7.28 (br. s., 1H), 7.20 (s, 1H), 5.97 - 5.85 (m, 1H), 5.78 - 5.65 (m, 1H), 5.56 - 5.44 (m, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 2H), 5.12 (d, ***J***=2.0 Hz, 2H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 1.48 - 1.43 (s, 9H), 1.33 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H).

30E. Preparación de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos, de 2 l, purgado con N_2, se agregó una solución de ((*S*)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-

il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (3 g, 6.50 mmol) en EtOAc (1300 ml). La solución se roció con Ar durante 15 minutos. Se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (1.38 g, 1.63 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH para obtener *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (2.13 g, 4.91 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS(ESI) ***m/z:*** 434.4 $[M+H]^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.27 (t, *J*=58 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.49 - 6.39 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.80 (br. s., 2H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.19 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

30F. Preparación de *N*-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

Se agregó Pd/C (0.60 g, 0.570 mmol) a un matraz de hidrogenación Parr® de 250 ml que contenía una solución de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-

hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (2.46 g, 5.68 mmol) en EtOH (100 ml). El matraz se purgó con N_2 y se presurizó a 55 psi (3.86kg/cm^2) de H_2, se agitó durante 18 h. La reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró para obtener ***N***-[(9***R***,13***S***)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (2.17 g, 88% de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS (ESI) ***m/z:*** 436.3 $[M+H]^+$. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.71 (d, ***J***=5.0 Hz, 1H), 7.96 (t, ***J***=58 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, ***J***=4.8 Hz, 1H), 7.22 (d, ***J***=7.3 Hz, 1H), 4.66 (d, ***J***=8.3 Hz, 1H), 2.62 (br. s., 1H), 1.88 (d, ***J***=12.8 Hz, 1H), 1.77 - 1.59 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 9H), 1.15 (d, ***J***=18.2 Hz, 2H), 0.83 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H).

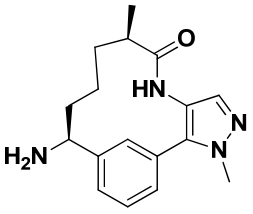
Ejemplo 30G. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Se agregó HCl 4 N en dioxano (3.88 ml, 15.5 mmol) a una solución de ***N***-[(9***R***,13***S***)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (2.25 g, 5.2 mmol) en MeOH (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo, y se agregó NH_3 7 N en MeOH (13.3 ml, 93.0

mmol). Después de 5 min, la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (80 ml) y el sólido que se formó se filtró. El filtrado se concentró para obtener (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1.3 g, 3.88 mmol, 75 % de rendimiento). MS(ESI) ***m/z:*** 336.3 $[M+H]^+$. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.94 (t, *J*=58 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J*=10.2, 5.1 Hz, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 1.90 - 1.69 (m, 2H), 1.53 - 1.36 (m, 2H), 1.16 - 1.00 (m, 1H), 0.85 (d, *J*=7.0 Hz, 3H).

Intermediario 31

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, clorhidrato



31A. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[3-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo

A *N*-[(1*S*)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (2 g, 6.13 mmol), 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol

(0.779 g, 6.13 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0.659 g, 1.839 mmol), ácido piválico (0.213 ml, 1.839 mmol), K_2CO_3 (2.54 g, 18.39 mmol) se agregó DMF (9 ml). La mezcla se purgó con Ar durante 10 min y se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.275 g, 1.226 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 15 h. La reacción se dividió en agua (50 ml) y EtOAc (50 ml), se filtró a través de papel, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener (S)- (1-(3-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)fenil)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (1.186 g, 3.18 mmol, 51.9 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z*: 371.1 $(M-H)^+$.

31B. Preparación de *N*-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil] but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A *N*-[(1S)-1-[3-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)fenil] but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.097 g, 0.260 mmol) en acetona (5ml) / agua (1 ml), enfriado 0 °C, se agregaron NH_4Cl (0.070 g, 1.302 mmol) y Zn (0.170 g, 2.60 mmol). Se retiró el baño de hielo. Después de 3 h, la reacción se filtró, y el filtrado se dividió en agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml),

se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con DCM y 0-10 % de MeOH como eluyentes para obtener ***N***-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (76.6 mg, 86%). MS (ESI) ***m/z***: 343.2 $(M+H)^+$.

31C. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(3-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A ***N***-[(1***S***)-1-[3-(4-amino-1-metil-1***H***-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.076 g, 0.222 mmol) en EtOAc (0.58 ml) se agregó ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0.027 g, 0.266 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 2, en 0.3 ml de EtOAc. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó base de Hunig (0.116 ml, 0.666 mmol) y luego una solución de 50 % de T3P® en EtOAc (0.264 ml, 0.444 mmol). Después de 3 h, la reacción se dividió con saturado $NaHCO_3$ (5 ml) y EtOAc (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener ***N***-[(1***S***)-1-(3-{1-metil-4-[(2***R***)-2-metilbut-3-enamido]-1***H***-pirazol-5-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (69mg, 73%) como un aceite amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 425.2

$(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.37 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.05 (br. s., 1H), 5.96 - 5.85 (m, 1H), 5.69 (ddt, *J*=17.0, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 4H), 4.95 (br. s., 1H), 4.77 (br. s., 1H), 3.76 (s, 3H), 3.07 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 9H), 1.30 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)

31D. Preparación de *N*-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

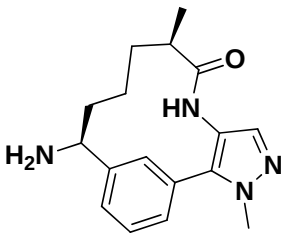
Una solución de *N*-[(1*S*)-1-(3-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il}fenil) but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.069 g, 0.163 mmol) en DCE desgasificado (10 ml) se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas en presencia de catalizador de Grubbs de segunda generación (0.055 g, 0.065 mmol). La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase normal dos veces con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener el *N*-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo deseado (33 mg, 51.2%) como un sólido oscuro. MS (ESI) *m/z*: 397.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.20 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.93 (br. s., 1H), 6.83 (s, 1H), 5.63 (ddd,

J=15.1, 9.4, 5.6 Hz, 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.89 (dd, *J*=15.2, 8.8 Hz, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 3.93 - 3.86 (m, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.53 - 1.32 (m, 9H), 1.18 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).

31E. Preparación de *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

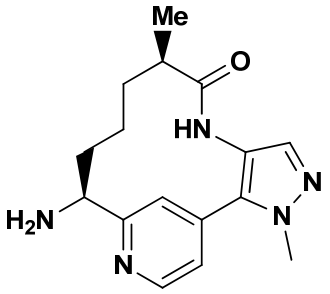
Una solución de *N*-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.089 g, 0.224 mmol) en EtOH (5 ml) se hidrogenó en una atmósfera de H_2 a 55 psi durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un pequeño tapón de CELITE® y se enjuagó con EtOH/MeOH/DCM para obtener *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (89 mg, 99%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 399.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz $CDCl_3$) δ 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.68 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 2.44 (br. s., 1H), 1.93 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 1.85 - 1.63 (m, 2H), 1.42 (br. s., 9H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 1.07 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.96 (br. s., 1H)

31F. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, clorhidrato



N-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (88 mg, 0.221 mmol) se desprotegió con HCl 4 N en dioxano (3 ml) durante 5 h. La reacción se concentró para obtener (70 mg, 95%) de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, clorhidrato como un sólido oscuro. MS (ESI) *m/z*: 299.08 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 3H), 4.46 (dd, *J*=12.0, 4.5 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 3H), 3.45 - 3.26 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.58 (td, *J*=14.3, 8.3 Hz, 1H), 1.29 - 1.17 (m, 1H), 1.03 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.94 - 0.82 (m, 1H).

Intermediario 32. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



32A. Preparación de 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol

A una solución de 4-nitro-1*H*-pirazol (2.5 g, 22.11 mmol) en THF (50 ml) se agregó NaH (0.973 g, 24.32 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A esta suspensión luego se agregó CH_3I (1.382 ml, 22.11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc (2 x 25 ml) y se lavó con salmuera (25 ml). La capa orgánica se concentró, y luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol como un sólido blanco (1.9 g, 80% de rendimiento). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

32B. Preparación de (1-(4-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A un vial de presión purgado con N_2 se agregó (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo, preparado como se describió en el Intermediario 23,

(3.0 g, 10.61 mmol), 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (1.348 g, 10.61 mmol), di(adamant-1-il)(butil)fosfina (1.141 g, 3.18 mmol), PvOH (0.369 ml, 3.18 mmol), K_2CO_3 (4.40 g, 31.8 mmol) y DMF (21 ml). La mezcla de reacción se purgó con N_2 durante 5 min y se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.476 g, 2.122 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N_2. El vial se selló y se calentó a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió en LiCl acuoso al 10 % (15 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener (1-(4-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1.2 g, 29% de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z*: 374.4 $(M+H)^+$.

32C. Preparación de (1-(4-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Una solución de (1-(4-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1.2 g, 3.21 mmol) en MeOH (10 ml) y AcOH (1 ml) se calentó a 40 °C. A la solución transparente anterior luego se agregó lentamente Zn (0.420 g, 6.43 mmol, en 3 porciones (50:25:25 %) y se agitó a 40 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se

monitoreó mediante LCMS, y cuando se completó, la solución se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron K_2CO_3 y 1 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, luego se filtró a través de una almohadilla de CELITE® y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se dividió en EtOAc (30 ml) y $NaHCO_3$ saturado (15 ml). Las capas orgánicas se separaron y se secaron en $MgSO_4$. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener (*S*)-*terc*-butil (1-(4-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato (0.88 g, 76% de rendimiento) como un aceite marrón pálido. MS (ESI) *m/z*: 344.4 $(M+H)^+$.

32D. Preparación de ((*S*)-1-(4-(1-metil-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 250 ml, de 3 cuellos, purgado con N2 se agregó una solución de (1-(4-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (620 mg, 1.805 mmol) y EtOAc (15 ml). La solución se enfrió a -10 °C, y se agregaron ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico, como se preparó en el Intermediario 2, (271 mg, 2.71 mmol), piridina (0.437 ml, 5.42 mmol) y T3P® (2.149 ml, 3.61 mmol). El baño de enfriamiento se retiró, y la solución se calentó a temperatura ambiente y luego se

agitó durante un período de 20 h. Se agregaron agua (15 ml) y EtOAc (15 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc produjo ((*S*)-1-(4-(1-metil-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (0.26 g, 34% de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 426.5 $[M+H]^+$.

32E. Preparación de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 250 ml, de 3 cuellos, purgado con N_2, se agregó una solución de ((*S*)-1-(4-(1-metil-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (266 mg, 0.625 mmol) en DCE (18 ml). La solución se roció con Ar durante 15 minutos. Se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (213 mg, 0.250 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en microondas durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se retiró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH para

obtener N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (60 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS(ESI) *m/z*: 398.4 $[M+H]^+$.

32F. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

Se agregó Pd/C (0.016 g, 0.015 mmol) a un matraz de hidrogenación Parr de 100 ml que contenía una solución de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (60 mg, 0.151 mmol) en EtOH (6 ml). El matraz se purgó con N_2 y se presurizó a 55 psi (3.86kg/cm^2) de H_2 y se agitó durante 5 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE® y se concentró para obtener N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (48 mg, 76% de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS(ESI) *m/z*: 400.5 $[M+H]^+$.

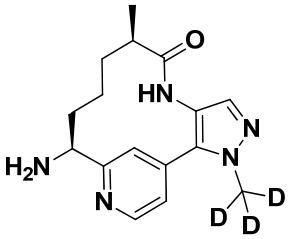
32G. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A una solución de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (48 mg, 0.120 mmol) en DCM (2.5

ml) se agregó TFA (0.6 ml, 7.79 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción luego se concentró para obtener bis trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (63 mg, 94% de rendimiento) como un sólido marrón, que luego se disolvió en MeOH (1 ml) para obtener una solución marrón transparente. La solución se agregó a un cartucho de resina AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP previamente enjuagado. La filtración por gravedad, que se eluyó con MeOH, produjo un filtrado transparente, levemente amarillo. La concentración produjo (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (25 mg, 93 %) como un sólido amarillo pálido. MS(ESI) *m/z*: 300.4 $[M+H]^+$.

Intermediario 33

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



33A. Preparación de 1-($^2H_3$)metil-4-nitro-1H-pirazol

DIAD (5.59 ml, 28.7 mmol) se agregó A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (2.5 g, 22.11 mmol), CD_3OD (0.898 ml, 22.11

mmol), y Ph_3P (unido a resina) (8.84 g, 26.5 mmol) en THF (40 ml) y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH para obtener 1-($^2H_3$)metil-4-nitro-1H-pirazol (1.92 g, 14.76 mmol, 66.7 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 131.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, J=0.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H).

33B. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-{4-[1-($^2H_3$)metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A un vial grande para microondas se agregaron (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (2.61 g, 9.22 mmol), 1-($^2H_3$)metil-4-nitro-1H-pirazol (1.0 g, 7.69 mmol), di(adamantan-il)(butil)fosfina (0.413 g, 1.15 mmol), K_2CO_3 (3.19 g, 23.06 mmol), ácido piválico (0.268 ml, 2.306 mmol) y DMF (15.37 ml). La reacción se purgó con Ar durante 10 min, $Pd(OAc)_2$ (0.173 g, 0.769 mmol) se agregó, el vial se selló y se agitó a 115°C durante la noche. La reacción luego se dividió en EtOAc y H_2O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc para obtener ***N***-

[(1*S*)-1-{4-[1-($^2H_3$)metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (1.49 g, 3.96 mmol, 51.5 % de rendimiento) como una espuma de color lavanda. MS (ESI) ***m/z***: 377.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 5.78 - 5.65 (m, 1H), 5.55 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.14 - 5.03 (m, 2H), 4.89 (d, J=6.8 Hz, 1H), 2.66 (t, J=6.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

33C. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-{4-[4-amino-1-($^2H_3$)metil-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

N-[(1S)-1-{4-[1-($^2H_3$)metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (1.45 g, 3.85 mmol) se disolvió en acetona (15ml)/ agua (3 ml), se enfrió a 0 °C. Se agregaron NH_4Cl (1.030 g, 19.26 mmol) y Zn (2.52 g, 38.5 mmol) y se retiró el baño de hielo. Después de 1 h, la reacción se filtró, y el filtrado se dividió en agua (30 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH para obtener ***N***-[(1*S*)-1-{4-[4-amino-1-($^2H_3$)metil-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.62 g, 46.5%). MS (ESI) ***m/z***: 347.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$)

δ 8.67 (dd, J=5.1, 0.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 7.21 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 5.58 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.11 - 5.05 (m, 2H), 4.86 (q, J=6.6 Hz, 1H), 2.64 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

33D. Preparación de N-[(1S)-1-{4-[1-($^2H_3$)metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

Ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (233 mg, 2.327 mmol), N-[(1S)-1-{4-[4-amino-1-($^2H_3$)metil-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (620 mg, 1.79 mmol), piridina (0.433 ml, 5.37 mmol) en EtOAc (17.900 ml) se enfrió a -10 °C en argón. Se agregó T3P® (50 % en peso en EtOAc) (2.13 ml, 3.58 mmol) se agregó por goteo y luego la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 3.5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con K_2HPO_4 1.5 M y luego con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc hasta obtener N-[(1S)-1-{4-[1-($^2H_3$)metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (529 mg, 1.234 mmol, 69.0 % de rendimiento) como una espuma amarilla. MS (ESI) *m/z*: 429.2 $(M+H)^+$.

33E. Preparación de N-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato *terc*-butilo

Cinco viales grandes para microondas se cargaron en iguales cantidades con lo siguiente: N-[(1S)-1-{4-[1-($^2H_3$)metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.51 g, 1.190 mmol) en DCE desgasificado (90 ml) se irradió a 120 °C durante 30 min en presencia de catalizador de Grubbs de segunda generación (0.404 g, 0.476 mmol). Las reacciones se combinaron, se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc para obtener N-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.124 g, 26.0 %) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z*: 401.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.37 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.68 (t, J=11.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.63 (m, 2H), 3.12 - 2.93 (m, 2H), 1.93 (q, J=11.1 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.15 (d, J=5.9 Hz, 3H).

33F. Preparación de N-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

Se agregó PtO_2 (6.80 mg, 0.030 mmol) a una solución en

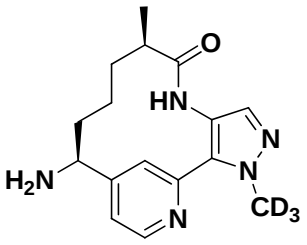
agitación de N-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.120 g, 0.300 mmol) en EtOH (10 ml). La suspensión se sometió a una atmósfera de H_2 (55 psi(3.86kg/cm^2)) durante 1 h. El catalizador se filtró a través de un tapón de CELITE®, y el filtrado se concentró para obtener N-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.104 g, 86%). MS (ESI) ***m/z***: 403.2 $(M+H)^+$.

33G. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Se agregó HCl 4 M en dioxano (1.62 ml) a una solución en agitación de N-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.100 g, 0.248 mmol) en MeOH (3 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y se colocó bajo alto vacío. La sal de clorhidrato se convirtió en base libre mediante disolución en MeOH, se pasó a través de un cartucho de $NaHCO_3$ unido a resina (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0.90 mmol), y el filtrado se concentró para obtener (9R,13S)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. MS (ESI) ***m/z***: 303.4 $(M+H)^+$.

Intermediario 34

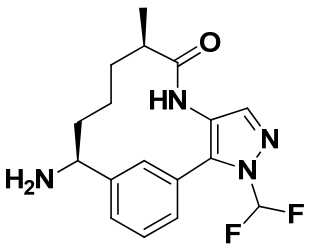
Preparación de (9R,13S)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9R,13S)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca 1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar a (9R,13S)-13-amino-3-c($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, descrita en el Intermediario 33, reemplazando (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo, descrito en el Intermediario 23, por (1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo, descrito en el Intermediario 27. MS (ESI) m/z: 303.3 (M+H)+. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 2.72 (td, J=6.7, 3.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.41 - 1.26 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.70 - 0.53 (m, 1H).

Intermediario 35

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



35A. Preparación de N-[(1*S*)-1-{3-[1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (4.0 g, 12.29 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 24, en DMF (40.9 ml), se agregaron 1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol (2.20 g, 13.49 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0.659 g, 1.839 mmol), K_2CO_3 (5.08 g, 36.8 mmol) y ácido piválico (0.427 ml, 3.68 mmol). La solución resultante se purgó con Ar durante 10 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.275 g, 1.226 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase

normal, que se eluyó con un gradiente de heptano/EtOAc para obtener N-[(1*S*)-1-{3-[1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (4.0 g, 80.0 %). MS (ESI) *m/z*: 407 $(M-H)^-$.

35B. Preparación de N-[(1*S*)-1-{3-[4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

N-[(1*S*)-1-{3-[1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (4.0 g, 9.79 mmol) se disolvió en acetona (100 ml)/H_2O (24 ml) y luego se enfrió a 0 °C. A la solución se agregaron NH_4Cl (2.62 g, 49.0 mmol) y Zn (6.40 g, 98 mmol), y el baño de hielo se retiró. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se dividió en agua (30 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH para obtener de *terc*-butil N-[(1*S*)-1-{3-[4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato (3.33 g, 8.80 mmol, 90%) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z*: 379.2 $(M+H)^+$.

35C. Preparación de N-[(1S)-1-{3-[1-(difluorometil)-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de N-[(1S)-1-{3-[4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (3.3 g, 8.72 mmol) en EtOAc (20 ml) a 0 °C se agregó ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (1.048 g, 10.46 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 2, en EtOAc (10 ml), piridina (2.116 ml, 26.2 mmol), y T3P®/50 % de EtOAc (10.38 ml, 17.44 mmol). Después de 4 h, la reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución de K_2HPO_4, y luego con salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó cromatografía en columna de fase normal que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc para obtener N-[(1S)-1-{3-[1-(difluorometil)-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (3.10 g, 6.73 mmol, 77 % de rendimiento) como una espuma amarilla. MS (ESI) *m/z*: 461.2 $(M+H)^+$.

35D. Preparación de N-[(9*R*,10E,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de N-[(1S)-1-{3-[1-(difluorometil)-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1H-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (3.0 g, 6.51 mmol) en DCM

desgasificado (800 ml), se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (2.212 g, 2.61 mmol), y la reacción se calentó a 40 °C. Después de agitar durante la noche, la mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc para obtener N-[(9*R*,10E,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (1.8 g, 63.9%). MS (ESI) *m/z*: 433.2 $(M+H)^+$.

35E. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de N-[(9*R*,10E,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (1.3 g, 3.01 mmol) en EtOH (50 ml) se agregó PtO_2 (0.102 g, 0.451 mmol), y la reacción se hidrogenó a 55 psi (3.86kg/cm^2) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de CELITE®, y el filtrado se concentró para obtener N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo, (0.973 g, 74.5%). MS (ESI) *m/z*: 435.2 $(M+H)^+$.

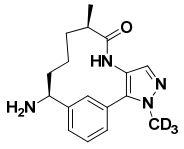
35F. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-

9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A una solución de N-[(*9R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.973 g, 2.239 mmol) en DCM (50 ml) se agregó TFA (5.18 ml, 67.2 mmol) . Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se dividió en $NaHCO_3$ saturado y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.619 g, 83%). MS (ESI) *m/z*: 335 $(M+H)^+$.

Intermediario 36

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



36A. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-{3-[1-($^2H_3$)metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de

N-[(1S)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (3.8 g, 11.65 mmol) en DMF (35 ml), se agregaron 1-($^2H_3$)metil-4-nitro-1*H*-pirazol (1.667 g, 12.81 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0.626 g, 1.747 mmol), K_2CO_3 (4.83 g, 34.9 mmol) y ácido piválico (0.406 ml, 3.49 mmol). La reacción se purgó con Ar y se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.262 g, 1.165 mmol). La reacción se calentó a 115 °C . Después de 4 h, la reacción se diluyó con 1:1 de EtOAc/ agua (50 ml) y se filtró a través de papel para retirar los sólidos de Pd. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal dos veces con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener *terc*-butil-*N*-[(1*S*)-1-{3-[1-($^2H_3$)metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato (1.89 g, 43.2%) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z*: 374.4 $(M-H)^+$.

36B. Preparación de *N*-[(1S)-1-{3-[4-amino-1-($^2H_3$)metil-1*H*-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución enfriada (0 °C) de *N*-[(1S)-1-{3-[1-($^2H_3$)metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo (1.89 g, 5.03 mmol), disuelto en acetona (40 ml) / agua (12 ml) se agregaron NH_4Cl (1.346 g, 25.2 mmol) y Zn (3.29 g, 50.3 mmol). Se retiró el baño de

hielo, y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se filtró a través de papel, y el filtrado se dividió en agua (20 ml) y EtOAc (75 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc y luego DCM /0–10% de MeOH como eluyentes para obtener ***N***-[(1S)-1-{3-[4-amino-1-($^2H_3$)metil-1***H***-pirazol-5-il]fenil} but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.84 g, 48.3%) como una espuma marrón clara. MS (ESI) ***m/z***: 346.5 $(M+H)^+$.

36C. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-{3-[1-($^2H_3$)metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A ***N***-[(1***S***)-1-{3-[4-amino-1-($^2H_3$)metil-1***H***-pirazol -5-il]fenil} but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.7 g, 2.026 mmol) en EtOAc (6 ml) se agregó ácido (R)–2–metilbut–3–enoico (0.26 g, 2.63 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 2, en 1 ml de EtOAc. La mezcla se enfrió a 0 °C, y se agregó piridina (0.49 ml, 6.08 mmol) y luego una solución de 50 % de T3P® en EtOAc (2.41 ml, 4.05 mmol). Después de 1 h, la reacción se dividió con $NaHCO_3$ saturado (30 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se

concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener ***N***-[(1***S***)-1-{3-[1-($^{2}H_3$)metil-4-[(2***R***)-2-metilbut-3-enamido]-1***H***-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de ***terc***-butilo (0.69 g, 81%) como un aceite rosa. MS (ESI) ***m/z***: 428.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 - 7.93 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.37 (d, ***J***=7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.09 (m, 3H), 5.89 (ddd, ***J***=17.4, 9.9, 7.9 Hz, 1H), 5.76 - 5.60 (m, 1H), 5.25 - 5.11 (m, 4H), 5.07 (d, ***J***=7.0 Hz, 1H), 4.77 (br. s., 1H), 3.08 (quin, ***J***=7.2 Hz, 1H), 2.62 - 2.47 (m, 2H), 1.41 (br. s., 9H), 1.30 (s, 3H)

36D. Preparación de *N*-[(9R,10E,13S)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de DCM desgasificado (200 ml) de ***N***-[(1S)-1-{3-[1-($^{2}H_3$)metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1***H***-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de ***terc***-butilo (0.699 g, 1.635 mmol) se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (0.555 g, 0.654 mmol) y la solución resultante se calentó a 40 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con DCM y 0-10 % de MeOH como eluyentes para obtener

N-[(9R,10E,13S)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo

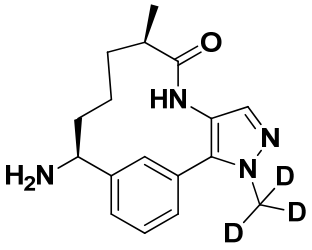
[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.511 g, 78 %) como un sólido oscuro. MS (ESI) m/z: 400.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.30 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.66 (ddd, *J*=15.2, 9.3, 5.6 Hz, 1H), 5.20 - 5.06 (m, 1H), 4.94 (dd, *J*=15.3, 8.5 Hz, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.43 (br. s., 9H), 1.25 - 1.19 (m, 3H).

36E. Preparación de *N*-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de EtOH (20 ml) de *N*-[(9*R*,10E,13*S*)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca -1(18), 2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.40 g, 1.001 mmol) se agregó PtO_2 (0.023 g, 0.100 mmol). El recipiente de reacción se purgó con H_2, y la mezcla de reacción luego se hidrogenó a 55 psi(3.86kg/cm^2). Después de 1,5 h, bajo presión, la mezcla de reacción luego se dejó reposar durante la noche en N_2. La reacción luego se filtró a través de CELITE® enjuagándola con DCM y EtOH. El filtrado fue la concentración del obtenido *N*-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metil9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1

.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de terc-butilo (0.38 g, 95%) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z: 402.5 $(M+H)^+$.

36F. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

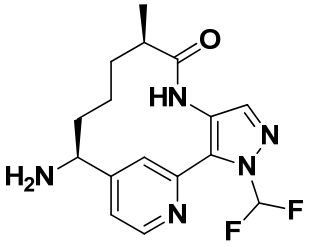


A una solución de dioxano (2 ml) y MeOH (2 ml) de *N*-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.38 g, 0.946 mmol) se agregó HCl 4 N en dioxano (2 ml). Después de 4 h, la reacción se concentró hasta casi secarse. El residuo seco se disolvió en MeOH/DCM y se filtró a través de 500 mg de cartucho básico, y el filtrado se concentró para obtener (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.28 g, 98%) como un sólido gris. MS (ESI) m/z: 302.5 $(M+H)^+$.

Intermediario 37

Preparación de (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-

1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



37A. Preparación de (1-(2-(1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo

A un vial grande para microondas se agregó (1-(2-bromopiridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo (1.5 g, 4.58 mmol), preparado como se describió para Intermediario 27, 1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol (0.822 g, 5.04 mmol), preparado como se describió para el Intermediario 30A, DMF (15.28 ml), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0.247 g, 0.688 mmol), K_2CO_3 (1.901 g, 13.75 mmol) y ácido piválico (0.160 ml, 1.375 mmol). La mezcla se purgó con Ar durante 15 min. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.103 g, 0.458 mmol), el vial se selló y se agitó a 115 °C. Después de 4 h, la reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron para obtener un aceite marrón oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal con heptano y EtOAc como eluyentes para

obtener (1-(2-(1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo (973 mg, 52%) como un sólido naranja. MS (ESI) m/z: 410.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.63 - 7.48 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 5.69 (ddt, J=17.0, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.24 - 5.17 (m, 2H), 2.62 - 2.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

37B. Preparación de (1-(2-(4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo

(1-(2-(1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0.974 g, 2.379 mmol) se disolvió en acetona (15 ml)/ agua (3 ml), se enfrió a 0°C, y se agregaron NH_4Cl (0.636 g, 11.90 mmol) y Zn (1.555 g, 23.79 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de CELITE®, y el filtrado se concentró. El residuo se dividió con agua (30 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron (MgSO4). El producto se usó en la etapa siguiente en el estado en que se encontraba. MS (ESI) m/z: 380.1 $(M+H)^+$.

37C. Preparación de ((S)-1-(2-(1-(difluorometil)-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-

1-il)carbamato de terc-butilo

A una solución en agitación de (1-(2-(4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0.900 g, 2.372 mmol) en EtOAc (7.91 ml) a 0 °C, se agregaron ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0.309 g, 3.08 mmol) en EtOAc (0.50 ml) T3P®/50 % de EtOAc (2.82 ml, 4.74 mmol) y piridina (0.576 ml, 7.12 mmol). Después de 5 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener terc-butil ((S)-1-(2-(1-(difluorometil)-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato (680 mg, 62.1%) como un aceite. MS (ESI) m/z: 462.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$-d) δ 10.74 (br. s., 1H), 8.60 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.00 (ddd, J=17.3, 10.1, 8.1 Hz, 1H), 5.72 - 5.62 (m, 1H), 5.36 - 5.31 (m, 2H), 5.21 - 5.15 (m, 2H), 3.22 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 2H), 1.48 - 1.37 (m, 12H).

37D. Preparación de N-[(9R,10E,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de terc-butilo

En tres viales grandes para microondas se colocaron porciones iguales de lo siguiente: ((S)-1-(2-(1-(difluorometil)-4-((R)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-4-il)but-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (0.680

g, 1.473 mmol) en DCE desgasificado (61.4 ml) en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación (0.500 g, 0.589 mmol) se irradió a 120°C durante 30 min en una onda µ. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener N-[(9R,10E,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de terc-butilo (158 mg, 24.7%) como una película marrón. MS (ESI) m/z: 434.2 $(M+H)^+$.

RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$-d) δ 8.69 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.77 (br. s., 1H), 5.73 (ddd, J=15.2, 9.7, 5.1 Hz, 1H), 5.13 - 5.05 (m, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.73 (d, J=12.7 Hz, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.46 (br. s., 9H), 1.30 - 1.24 (m, 4H).

37E. Preparación de N-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de terc-butilo

Se agregó PtO_2 (8.28 mg, 0.036 mmol) a una solución de N-[(9R,10E,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]-octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de terc-butilo (0.158 g, 0.365 mmol) en EtOH (10ml) y se sometió a una atmósfera de H_2 (55 psi(3.86kg/cm^2)). Después de 3 horas, el catalizador se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, y el filtrado se concentró para obtener N-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-

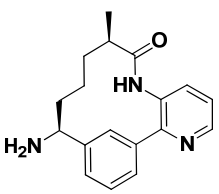
3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI) *m/z*: 436.1 $(M+H)^+$.

37F. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

N-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.159 g, 0.365 mmol) se disolvió en MeOH (0.50 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (1.83 ml, 7.30 mmol). Después de agitar durante 14 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse. La sal de HCl de amina se convirtió en base libre disolviéndola en MeOH y pasándola a través de 2 cartuchos de $NaHCO_3$ consecutivos. El filtrado fue (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona concentrada (0.085 g, 69%). MS (ESI) *m/z*: 336.1 $(M+H)^+$.

Intermediario 38

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8-diazatriciclo [13.3.1.$0^{2,7}$] nonadeca -1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona



38A. Preparación de ácido {3-[(1*S*)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]fenil}borónico

A una solución de N-[(1*S*)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo, preparado como se describió en el Intermediario 24, (2.36 g, 7.23 mmol) en dioxano (50 ml), se agregaron 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1.798 g, 7.96 mmol) y KOAc (2.130 g, 21.70 mmol). La mezcla se purgó con Ar, y se agregó aducto de PdCl2(dppf)-CH2Cl2 (0.295 g, 0.362 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h, luego se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se absorbió en CELITE® y se colocó en un cartucho de fase inversa de 100 g, que se eluyó con un gradiente de 25 min de 10-100 % de Solvente B (Solvente A: 90% de H_20 - 10% de MeCN - 0.05 % de TFA; Solvente B: 90 % de MeCN – 10 % de H_20- 0.05 % de TFA) para obtener ácido {3-[(1S)-1-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino} but-3-en-1-il]fenil}borónico como un sólido de color tostado. MS (ESI) m/z: 292.08 (M+H)+.

38B. Preparación de N-[(1*S*)-1-[3-(3-aminopiridin-2-il) fenil]but-3-en -1-il]carbamato de *terc*-butilo

Ácido

{3-[(1S)-1-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}but-3-en-1-il]fenil}borónico (0.36 g, 1.236 mmol), 2-bromopiridin-3-amina (0.214 g, 1.236 mmol) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (3.09 ml, 6.18 mmol) se agregaron a dioxano (8 ml) y se purgaron con un flujo de Ar durante 10 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.143 g, 0.124 mmol), y la mezcla de reacción se irradió en microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna Isco de 40 g que se eluyó con DCM/0-10% de MeOH para obtener una espuma de color tostado (0.352g (84%) de. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con DCM y 0-10 % de MeOH como eluyentes para obtener N-[(1*S*)-1-[3-(3-aminopiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.352 g, 84%) como un sólido de color tostado. MS (ESI) m/z: 340.5 (M+H)+. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (dd, J=4.1, 1.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.44 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 5.82 - 5.57 (m, 1H), 5.23 - 5.02 (m, 1H), 4.91 (br. s., 1H), 4.80 (br. s., 1H), 3.82 (br. s., 2H), 2.81 - 2.41 (m, 2H), 1.51 - 1.34 (m, 9H).

38C. Preparación de

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

A una solución de EtOAc (6 ml) enfriada (0 °C) de N-[(1*S*)-1-[3-(3-minopiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.334 g, 1.03 mmol) se agregó ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0.135 g, 1.348 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 2, en 1 ml de EtOAc, piridina (0.252 ml, 3.11 mmol) y luego se agregó por goteo una solución de EtOAc al 50 % de T3P® (1.235 ml, 2.074 mmol). Después de 1 h, la reacción se dividió en $NaHCO_3$ saturado (30 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener N-[(1*S*)-1-(3-{3-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido] piridin-2-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.334 g, 76%) como un sólido de color tostado. MS (ESI) m/z: 428.5 (M+H)+. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (dd, J=8.3, 1.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.29 (dd, J=8.4, 4.8 Hz, 1H), 5.84 - 5.62 (m, 2H), 5.16 - 5.02 (m, 4H), 4.92 (br. s., 1H), 4.80 (br. s., 1H), 3.04 (quin, J=7.3 Hz, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 2H), 1.51 - 1.35 (m, 9H), 1.32 - 1.25 (m, 3H).

38D. Preparación de N-[(10*R*,11E,14*S*)-10-metil-9-

oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato trifluoroacetato de *terc*-butilo

A una solución de DCE desgasificado (20 ml) de N-[(1*S*)-1-(3-{3-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido] piridin-2-il}fenil)but-3-en -1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.15 g, 0.356 mmol) se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (0.121 g, 0.142 mmol), y la solución resultante se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal, luego mediante HPLC preparativa de fase inversa (columna PHENOMENEX® Luna Axia C18 5µ 30 x 100 mm, gradiente de 8 min; Solvente A: 30 % de MeOH – 70 % de H_2O- 0.1 % de TFA; Solvente B: 90 % de MeOH – 10 % de H_2O- 0.1 % de TFA) para obtener N-[(10*R*,11E,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo, trifluoroacetato (71 mg, 39 %) como un residuo transparente. MS (ESI) m/z: 394.5 (M+H)+. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 5.84 - 5.67 (m, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.04 (q, J=11.4 Hz, 1H), 1.46 (br. s., 9H), 1.18 - 1.09 (m, 3H).

38E. Preparación de N-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8-

diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de EtOH (5 ml) de N-[(10R,11E,14S)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.37 g, 0.940 mmol) (la base libre se preparó como en el Ejemplo 38D), se agregó PtO_2 (21 mg), y la mezcla de reacción se purgó con H_2 y se hidrogenó a 20–30 psi (1.4–2.1kg/cm^2) durante 4 h. La reacción se filtró a través de CELITE®, y el filtrado se concentró para obtener N-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.37g, 99%) como un sólido oscuro. MS (ESI) m/z: 396.3 (M+H)+.

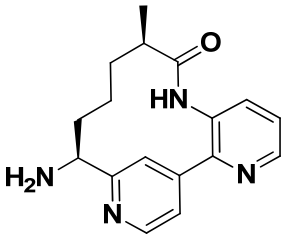
38F. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

N-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2 (7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.18 g, 0.455 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (2 ml) y MeOH (2 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró, el residuo se disolvió en DCM/MeOH y se convirtió en base libre pasándolo a través de un cartucho básico de 500

mg (2x). La concentración del filtrado produjo (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0.11g, 49%) como una película marrón oscura. MS (ESI) *m/z*: 296.3 (M+H)+.

Intermediario 39

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]-nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona



39A. Preparación de (1-(3-amino-[2,4'-bipiridin]-2'-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

A una solución de ácido (S)-(2-(1-((*terc*-Butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico, trifluoroacetato (0.60 g, 1.477 mmol) en dioxano (12 ml) se agregaron 2-bromopiridin-3-amina (0.256 g, 1.477 mmol) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (3.69 ml, 7.39 mmol). La mezcla de reacción se purgó con un flujo de Ar durante 10 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.171 g, 0.148 mmol), y la mezcla se irradió a 120 °C durante 30 min. La reacción se dividió en agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante

cromatografía en columna de fase normal, que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH para obtener (1-(3-amino-[2,4'-bipiridin]-2'-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0.500 g, 99 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z*: 341.1 $(M+H)^+$.

39B. Preparación de ((S)-1-(3-((R)-2-metilbut-3-enamido)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo

Una solución de ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0.191 g, 1.909 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 2, (1-(3-amino-[2,4'-bipiridin]-2'-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0.500 g, 1.469 mmol) y piridina (0.356 ml, 4.41 mmol) en EtOAc (14.69 ml) se enfrió a 0 °C en argón, y luego se agregó T3P® (50 % en peso en EtOAc) (1.75 ml, 2.94 mmol). Luego la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de agitarla durante la noche, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con K_2HPO_4 1,5 M y luego con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc para obtener ((S)-1-(3-((R)-2-metilbut-3-enamido)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (0.458 g, 73.8 % de rendimiento) como una espuma amarilla. MS (ESI) *m/z*: 423.2 $(M+H)^+$.

39C. Preparación de N-[(10*R*,11E,14*S*)-10-metil-9-oxo-

3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo, *bis*-trifluoroacetato

((S)-1-(3-((R)-2-metilbut-3-enamido)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0.237 mmol) en DCE desgasificado (14.79 ml) en presencia de catalizador de Grubbs de segunda generación (0.080 g, 0.095 mmol) se irradió a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener el N-[(10R,11E,14S)-10-metil-9-oxo-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo, *bis*-trifluoroacetato (39 mg, 26.5 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z*: 395.2 $(M+H)^+$.

39D. Preparación de N-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8,16-triazatriciclo-[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

Se agregó PtO_2 (2.245 mg, 9.89 µmol) a una solución en agitación de N-[(10R,11E,14S)-10-metil-9-oxo-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo, bis-trifluoroacetato (0.039 g, 0.099 mmol) en EtOH (10 ml) y se sometió a una atmósfera de H_2 (55

psi(3.86kg/cm^2)). Después de 4 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, y el filtrado se concentró para obtener N-[(10*R*,14*S*)-10-metil-9-oxo-3,8,16-triazatriciclo-[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI) *m/z*: 397.2 (M+H)$^+$.

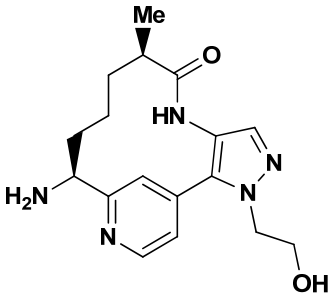
39E. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-Amino-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]-nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se agregó TFA (0.15 ml, 1.967 mmol) a una solución de N-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-3,8,16-triazatriciclo-[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.039 g, 0.098 mmol) en DCM (2.0 ml). Después de agitarla durante 4 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse y se colocó bajo alto vacío durante 12 h. El residuo se neutralizó disolviéndolo en MeOH, pasándolo a través de un cartucho de $NaHCO_3$ (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0.90 mmol), y concentrando el filtrado para obtener (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.0^{2,7}]-nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona. MS (ESI) *m/z*: 297.5 (M+H)$^+$.

Intermediario 40

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),

4,14,16-pentaen-8-ona



40A. Preparación de 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-1*H*-pirazol

A una solución de 4-nitro-1*H*-pirazol (4.0 g, 35.4 mmol) en DMF (50 ml) se agregó Cs_2CO_3 (12.68 g, 38.9 mmol) y (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (8.35 ml, 38.9 mmol). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc (2 x 25 ml) y se lavó con solución de LiCl al 10 % (25 ml). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-1*H*-pirazol como un sólido blanco (8.6 g, 85% de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 272.4 $(M+H)^+$.

40B. Preparación de (1-(4-(1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A un vial de presión purgado con N_2, se agregó (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo, preparado como se describió en el Intermediario 23, (3.0 g,

10.61 mmol), 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-1*H*-pirazol, preparado como se describió en el Intermediario 40A, (2.88 g, 10.61 mmol), di(adamant-1-il)(butil)fosfina (0.571 g, 1.59 mmol), PvOH (0.369 ml, 3.18 mmol), K_2CO_3 (4.40 g, 31.8 mmol) y DMF (20 ml). El vial se purgó con N_2 durante 5 min y se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.238 g, 1.061 mmol). La mezcla de reacción se volvió a purgar brevemente con N_2. El vial se selló y se calentó a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió en LiCl acuoso al 10 % (15 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener (1-(4-(1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1.4 g, 25% de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z*: 518.3 $(M+H)^+$.

40C. Preparación de (1-(4-(4-amino-1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Una solución de (1-(4-(1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (2.4 g, 4.64 mmol) en MeOH (25 ml) y CH_3COOH (2.5 ml) se calentó a 40 °C.

A la solución transparente resultante luego se agregó lentamente Zn (0.606 g, 9.27 mmol, en 3 porciones (50:25:25 %)) y la reacción se agitó a 40 °C durante 5 min. Se agregó Zn adicional a la reacción. La mezcla de reacción se monitoreó mediante LCMS, y cuando se completó, a la mezcla de reacción enfriada luego se agregaron 2.5 g de K_2CO_3 (1 g durante 1 ml AcOH) y 2.5 ml de agua. La mezcla de reacción luego se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción luego se filtró en una almohadilla de CELITE® y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se dividió en EtOAc (40 ml) y $NaHCO_3$ saturado (20 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener (1-(4-(4-amino-1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1.9 g, 80% de rendimiento) como un aceite marrón pálido. MS (ESI) *m/z*: 488.6 $(M+H)^+$.

40D. Preparación de ((*S*)-1-(4-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo.

A un matraz de fondo redondo de 250 ml, de 3 cuellos, purgado con N_2 se agregó (1-(4-(4-amino-1-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-

3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1.9 g, 3.90 mmol) y EtOAc (25 ml). La solución se enfrió a -10 °C, y se agregaron ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico, como se preparó en el Intermediario 2, (390 mg, 3.90 mmol), piridina (0.630 ml, 7.79 mmol) y ®T3P (3.48 ml, 5.84 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento, y la solución se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante 20 h. Se agregaron agua (20 ml) y EtOAc (20 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc produjo ((*S*)-1-(4-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato (0.68 g, 28% de rendimiento). MS(ESI) *m/z*: 570.1 $[M+H]^+$.

40E. Preparación de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-{2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

A un matraz de fondo redondo de 250 ml, de 3 cuellos, purgado con N_2, se agregó una solución de ((*S*)-1-(4-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato

de terc-butilo (680 mg, 1.193 mmol) en EtOAc (56 ml). La solución se roció con Ar durante 15 minutos. Se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (253 mg, 0.298 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se retiró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH para obtener N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-{2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS(ESI) *m/z*: 542.6 $[M+H]^+$.

40F. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3-{2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

Se agregó Pd/C (0.078 g, 0.074 mmol) a un matraz de hidrogenación Parr® de 250 ml que contenía una solución de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-{2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 0.738 mmol) en EtOH (20 ml). El matraz se purgó con N_2 y se presurizó a 55 psi (3.86kg/cm^2) de H_2 y se agitó durante 4 h. La reacción se filtró a través de una

almohadilla de CELITE® y se concentró para obtener N-[(9*R*,13*S*)-3-{2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (375 mg, 92% de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS(ESI) *m/z*: 544.6 $[M+H]^+$.

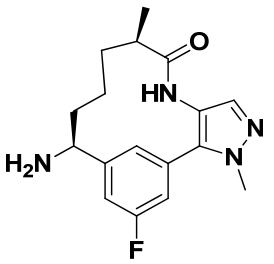
40G. (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

A una solución de N-[(9*R*,13*S*)-3-{2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (375 mg, 0.690 mmol) en MeOH (5 ml) se agregó HCl 4 N en dioxano (5 ml, 20.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró para obtener (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16- pentaen-8-ona, bis clorhidrato (220 mg, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido, que luego se disolvió en MeOH (4 ml) para obtener una solución transparente de color amarillo pálido. La solución se agregó a un cartucho AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP previamente enjuagado. La filtración por

gravedad, que se eluyó con MeOH, produjo un filtrado transparente levemente amarillo. La concentración produjo (9***R***,13***S***)-13-amino-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (170 mg, 96 %) como un sólido amarillo pálido. MS(ESI) ***m/z***: 330.5 $[M+H]^+$.

Intermediario 41

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



41A. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[3-fluoro-5-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de DMF (1 ml) de *N*-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.19 g, 0.552 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 25, se agregó 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (0.070 g, 0.552 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0.059 g, 0.166 mmol), ácido piválico (0.019 ml, 0.166 mmol), K_2CO_3 (0.229 g, 1.656 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (0.025 g, 0.110 mmol). La mezcla de

reacción se purgó con Ar, y se calentó a 120 °C. Después de 18 h, la reacción se dividió en agua (15 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal y se eluyó con hexanos y EtOAc para obtener ***N***-[(1***S***)-1-[3-fluoro-5-(1-metil-4-nitro-1***H***-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de ***terc***-butilo como un aceite amarillo (0.123 g, 57%) . RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 - 8.17 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (dt, ***J***=8.5, 1.9 Hz, 1H), 5.76 - 5.60 (m, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 2H), 4.90 (br. s., 1H), 4.78 (br. s., 1H), 3.78 - 3.69 (m, 3H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 1.41 (br. s., 9H).

41B. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-fluorofenil] but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

N-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-metil-1***H***-pirazol-5-il)-5-fluorofenil] but-3-en-1-il]carbamato de ***terc***-butilo (0.123 g, 0.315 mmol) disuelto en acetona (5 ml)/ agua (1 ml), se enfrió a 0 °C, y se agregaron NH_4Cl (0.084 g, 1.575 mmol) y Zn (0.206 g, 3.15 mmol). Se retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se filtró y se dividió en agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal y se eluyó con hexanos y EtOAc para obtener ***N***-[(1***S***)-1-[3-(4-amino-1-metil-1***H***-pirazol-5-il)-5-fluorofenil] but-3-en-1-il]carbamato de ***terc***-butilo (0.105 g, 92%). MS (ESI) m/z: 361.08 $(M+H)^+$.

41C. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(3-fluoro-5-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

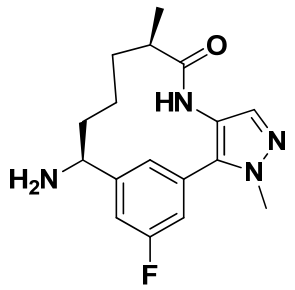
A ***N***-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-metil-1***H***-pirazol-5-il)-5-fluorofenil] but-3-en-1-il]carbamato de ***terc***-butilo (0.105 g, 0.291 mmol) se agregó EtOAc (0.6 ml), luego ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0.035 g, 0.350 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 2, en 0.3 ml de EtOAc. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó una solución de 50 % de EtOAc de ®T3P (0.347 ml, 0.583 mmol) y base de Hunig (0.153 ml, 0.874 mmol). Después de 4 h, la reacción se dividió en $NaHCO_3$ saturado (5 ml) y EtOAc (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal y se eluyó con hexanos y EtOAc para obtener ***N***-[(1***S***)-1-(3-fluoro-5-{1-metil-4-[(2***R***)-2-metilbut-3-enamido]-1***H***-pira

zol-5-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo como una espuma amarilla (53 mg, 41%). MS (ESI) m/z: 443.5 $(M+H)^+$.

41D. Preparación de *N*-[(9*R*,10E,13*S*)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il] carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de DCE desgasificado (10 ml) de *N*-[(1S)-1-(3-fluoro-5-{1-metil-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol- 5-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.053 g, 0.120 mmol) se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (0.041 g, 0.048 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con hexanos y EtOAc para obtener *N*-[(9*R*,10E,13*S*)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo como un sólido oscuro (27 mg, 54%). MS (ESI) m/z: 415.4 $(M+H)^+$.

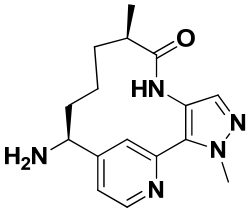
41E. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



A una solución de EtOH (3 ml) de *N*-[(9R,10E,13S)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.027 g, 0.065 mmol), se agregó PtO_2 (5 mg). La mezcla de reacción se purgó con H_2 y luego se hidrogenó a 55 psi (3.86kg/cm^2). Después de 6 h, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró para obtener 19 mg de un sólido oscuro MS (ESI) m/z: 417.08 $(M+H)^+$. El residuo sólido oscuro se disolvió en 50 % de TFA/DCM (3 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DCM/MeOH, se pasó a través de un cartucho básico y se concentró para obtener un sólido oscuro de (9*R*,13*S*)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (19 mg, 92%). MS (ESI) m/z: 317.4 $(M+H)^+$

Intermediario 42

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-Amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



42A. Preparación de *N*-[(1S)-1-[2-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il)piridin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

A un vial grande para microondas se agregó N-[(1*S*)-1-(2-bromopiridin-4-il) but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (1.0 g, 3.06 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 27, 1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (0.427 g, 3.36 mmol), dioxano (10 ml), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0.164 g, 0.458 mmol), K_2CO_3 (1.267 g, 9.17 mmol) y ácido piválico (0.106 ml, 0.917 mmol). La reacción se purgó con Ar. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.069 g, 0.306 mmol), y la reacción se agitó a 100 °C. Después de 4 h, el calentamiento se detuvo, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía

de fase normal con heptanos y EtOAc como eluyentes para obtener ***N***-[(1S)-1-[2-(1-metil-4-nitro-1***H***-pirazol-5-il) piridin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de ***terc***-butilo (0.62 g, 54%) como una espuma blanca. MS (ESI) ***m/z***: 374.08 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.15 (m, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 1H), 5.76 - 5.63 (m, 1H), 5.26 - 5.16 (m, 2H), 4.99 (br. s., 1H), 4.83 (br. s., 1H), 3.97 - 3.85 (m, 3H), 2.66 - 2.46 (m, 2H), 1.45 (br. s., 9H).

42B. Preparación de *N*-[(1S)-1-[2-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de acetona (40 ml)/ agua (12 ml) enfriada (0°C) de ***N***-[(1***S***)-1-[2-(1-metil-4-nitro-1***H***-pirazol-5-il)piridin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de ***terc***-butilo (0.62 g, 1.660 mmol), se agregaron NH_4Cl (0.444 g, 8.30 mmol) y Zn (1.086 g, 16.60 mmol). El baño de hielo se retiró, y la reacción se agitó 18 h. La reacción se filtró a través de papel y se dividió en agua (20 ml) y EtOAc(75 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con DCM y 0-10 % de MeOH como eluyentes para obtener ***N***-[(1S)-1-[2-(4-amino-1-metil-1***H***-pirazol-5-il)piridin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de ***terc***-butilo

(0.46 g, 60%). MS (ESI) ***m/z***: 344.5 $(M+H)^+$.

42C. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(2-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il}piridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

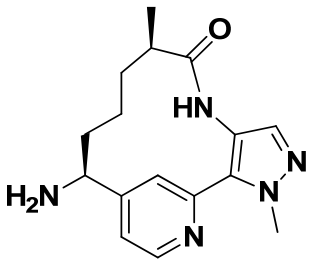
A *N*-[(1S)-1-[2-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-4-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.6 g, 1.747 mmol) se agregó ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0.189 g, 1.893 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 2, en EtOAc (5.8 ml), se enfrió a 0 °C. Se agregaron piridina (0. 0.424 ml, 5.24 mmol) y una solución de 50 % de EtOAc de T3P® (2.080 ml, 3.49 mmol). Después de 24 h, la reacción se dividió en saturado $NaHCO_3$ (10 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener *N*-[(1*S*)-1-(2-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il}piridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.35 g, 47%). MS (ESI) ***m/z***: 426.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 10.23 (br. s., 1H), 8.70 - 8.56 (m, 1H), 8.35 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 6.03 (ddd, ***J***=17.2, 10.2, 8.0 Hz, 1H), 5.39 - 5.17 (m, 3H), 5.03 - 4.63 (m, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 3H), 3.22 (quin, ***J***=7.2 Hz, 1H), 2.66 - 2.49 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 9H),

1.42 - 1.37 (m, 3H), 1.06 - 0.93 (m, 1H)

42D. Preparación de *N*-[(9*R*,10E,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de DCE desgasificado (20 ml) de *N*-[(1*S*)-1-(2-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il}piridin-4-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.160 g, 0.376 mmol), se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (0.096 g, 0.113 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con DCM y MeOH como eluyentes para obtener el producto deseado (29 mg, 19%) como una película verde. MS (ESI) m/z: 398.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.82 - 5.71 (m, 1H), 5.19 - 5.09 (m, 2H), 4.75 (br. s., 1H), 4.15 - 4.09 (m, 3H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 1.54 - 1.39 (m, 9H), 1.34 - 1.28 (m, 3H).

42E. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

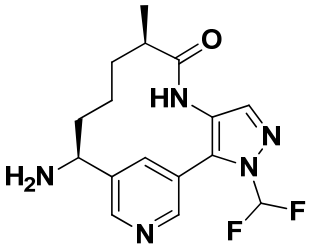


A una solución de EtOH (3 ml) de *N*-[(9*R*,10E,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (29 mg, 0.073 mmol), se agregó PtO_2 (4 mg). La mezcla de reacción se purgó con H_2, luego se hidrogenó a 55 psi (3.86kg/cm^2). Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de 0.45 µM y se concentró para obtener un sólido oscuro (MS (ESI) m/z: 400.3 $(M+H)^+$). El residuo sólido oscuro se disolvió en HCl 4 N en dioxano (1 ml) y MeOH (1 ml). Después de 3 h, la mezcla se concentró, y la sal de HCl resultante se disolvió en DCM/MeOH y se pasó a través de un cartucho básico para obtener (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona como un sólido oscuro (21 mg, 96%). MS (ESI) *m/z*: 300.2 $(M+H)^+$.

Intermediario 43

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-Amino-3-(difluorometil)-9-

metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



43A. Preparación de (1-(5-(1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo.

A un vial grande para microondas se agregaron (1-(5-bromopiridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1.0 g, 3.06 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 26, 1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol (0.548 g, 3.36 mmol), DMF (10.19 ml), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0.164 g, 0.458 mmol), K_2CO_3 (1.267 g, 9.17 mmol) y ácido piválico (0.106 ml, 0.917 mmol). La mezcla de reacción se purgó con Ar. Después de 10 min, se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.069 g, 0.306 mmol), el recipiente se selló, y se agitó a 115 °C. Después de 4 h, la reacción se inactivó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de heptano/EtOAc para obtener (1-(5-(1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-

en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1.25 g, 100%). MS (ESI) *m/z*: 410.2 $(M+H)^+$.

43B. Preparación de (1-(5-(4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo.

(1-(5-(1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1.27 g, 3.10 mmol) se disolvió en acetona (15ml) / agua (3 ml), se enfrió a 0 °C, y se agregaron NH_4Cl (0.830 g, 15.51 mmol) y Zn (2.028 g, 31.0 mmol). El baño de hielo se retiró. Después de 2 h, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se dividió en agua (30 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH para obtener (1-(5-(4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0.720 g, 61.2 % de rendimiento) como un sólido. MS (ESI) *m/z*: 380 $(M+H)^+$.

43C. Preparación de ((*S*)-1-(5-(1-(difluorometil)-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo.

Una solución de (1-(5-(4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-

terc-butilo (0.720 g, 1.898 mmol) en EtOAc (20 ml) se enfrió a 0 °C y se agregaron ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0.228 g, 2.277 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 2, en EtOAc (10 ml), piridina (0.460 ml, 5.69 mmol) y T3P® (50 % en peso en EtOAc) (2.259 ml, 3.80 mmol). Después de 6 h, la reacción se dividió con K_2PO_4 1.5 M (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía normal, que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc para obtener ((*S*)-1-(5-(1-(difluorometil)-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (0.386 g, 44.1 % de rendimiento) como una espuma amarilla. MS (ESI) *m/z*: 462.2 $(M+H)^+$.

43D. Preparación de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

A un matraz de fondo redondo, se agregaron ((*S*)-1-(5-(1-(difluorometil)-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (0.190 g, 0.412 mmol), pTsOH (0.086 g, 0.453 mmol) y DCE desgasificado (103 ml). La solución amarilla transparente se calentó a 40 °C y se desgasificó con Ar durante 1 h. Se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (0.140 g,

0.165 mmol), y la reacción se agitó a 40 °C durante la noche. Se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación adicional (0.2 eq.) y se continuó la agitación. Después de agitar durante un total de 48 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal, que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH para obtener ***N***-[(9***R***,10***E***,13***S***)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de ***terc***-butilo (0.020 g, 11.2%) como un aceite marrón. MS (ESI) ***m/z***: 434.3 $(M+H)^+$.

43E. Preparación de *N*-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de EtOH (3 ml) de ***N***-[(9***R***,10***E***,13***S***)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de ***terc***-butilo (0.020, 0.046 mmol) se agregó PtO_2 (1.048 mg, 4.61 µmol), y la reacción se purgó con H_2. La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de H_2 (55 psi(3.86kg/cm^2)). Después de 2 h, el catalizador se filtró a través de un tapón de CELITE® y el filtrado se concentró para obtener ***N***-[(9***R***,13***S***)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,16-

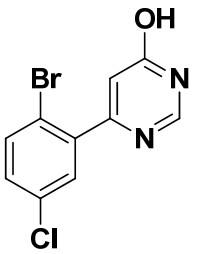
tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo. MS (ESI) *m/z*: 436.2 $(M+H)^+$.

43F. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.020 g, 0.046 mmol) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (0.230 ml, 0.919 mmol). Una cantidad mínima de MeOH se agregó para ayudar a la disolución. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en MeOH, se pasó a través de un cartucho de $NaHCO_3$ (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0.90 mmol), se concentró para obtener (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. MS (ESI) *m/z*: 336.2 $(M+H)^+$.

Intermediario 44

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



44A. Preparación de 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina.

A una suspensión de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (100 mg, 0.424 mmol) y $TsOH \cdot H_2O$ (97 mg, 0.509 mmol) en CH_3CN (20 ml), se agregó $CuBr_2$ (9.48 mg, 0.042 mmol). Se agregó nitrito de *t*-butilo (0.067 ml, 0.509 mmol) y luego bromuro de tetrabutilamonio (274 mg, 0.849 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina (115mg, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) ***m/z:*** 299.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.61 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, ***J***=2.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.04 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).

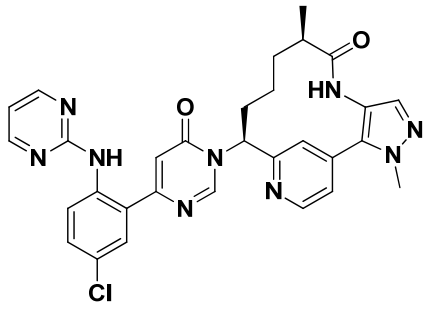
44B. Preparación de 6-(2-bromo-5-clorofenil)pirimidin-4-ol.

6-(2-Bromo-5-clorofenil)pirimidin-4-ol se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermediario 5 durante la síntesis de 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, reemplazando 6-(5-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol por 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina. MS(ESI) ***m/z:*** 285.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.72

(d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J*=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H).

Ejemplo 45

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[(pirimidin-2-il)amino]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

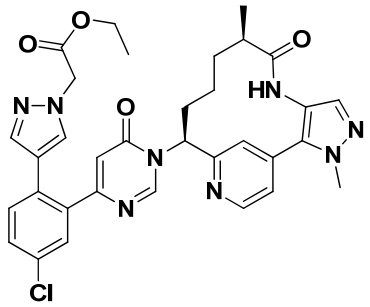


(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[(pirimidin-2-il)amino]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, 2 trifluoroacetato (2.75 mg, 19 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 314, reemplazando clorhidrato de 4-bromopirimidina (6.78 mg, 0.035 mmol) por 2-bromopirimidina (5.51 mg, 0.035 mmol). MS (ESI) *m/z*: 582.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.46 - 8.42 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (dd, *J*=8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.06 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.16 -

2.02 (m, 2H), 1.69 - 1.44 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.80 - 0.63 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.33 min, 97.9% de pureza; Factor XIa Ki = 2.000 nM.

Ejemplo 46

Preparación de 2-[4-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo.

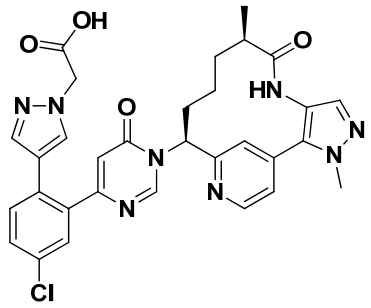


2-[4-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo, trifluoroacetato (3.67 mg, 15 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 49, reemplazando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (13.67 mg, 0.049 mmol). MS (ESI) *m/z*: 641.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.49 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 6.41 (s,

1H), 6.00 (dd, *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.18 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.67 - 1.42 (m, 2H), 1.24 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.80 - 0.65 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.92 min, 99.6% de pureza; Factor XIa Ki = 25 nM, Calicreína plasmática Ki = 7.000 nM.

Ejemplo 47

Preparación de ácido 2-[4-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-1-il]acético.

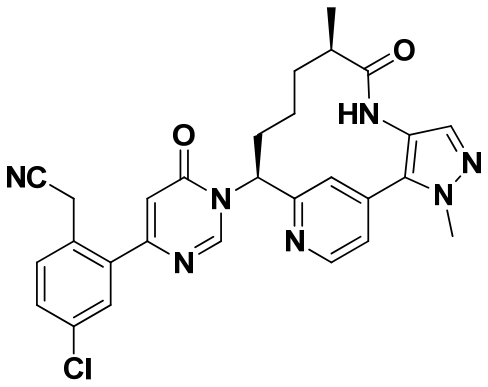


Ácido 2-[4-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-1-il]acético, trifluoroacetato (8.6 mg, 35 % de rendimiento) también se aisló del Ejemplo 46. MS (ESI) *m/z*: 613.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 6.45 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J*=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.75 -

2.66 (m, 1H), 2.33 (tt, *J*=12.7, 4.5 Hz, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.66 - 1.42 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.82 - 0.66 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 6.68 min, 99.0% de pureza; Factor XIa Ki = 12 nM, Calicreína plasmática Ki = 6,000 nM.

Ejemplo 48

Preparación de 2-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)acetonitrilo.

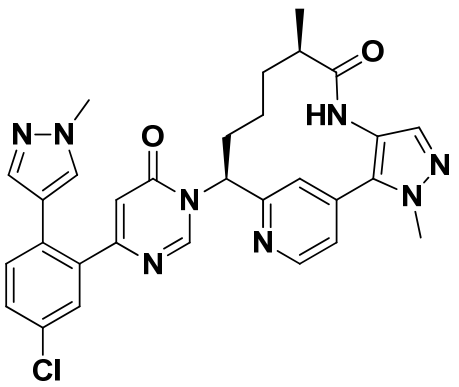


2-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)acetonitrilo, trifluoroacetato (2.2 mg, 11 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 49, reemplazando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (9.52 mg, 0.049 mmol). MS (ESI) *m/z*: 528.35 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz,

CD_3OD) δ 9.04 (br. s., 1H), 8.74 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 6.06 (d, ***J***=9.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.02 (d, ***J***=6.9 Hz, 3H), 0.79 - 0.65 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1.46 min, 100 % de pureza; Factor XIa Ki = 16 nM, Calicreína plasmática Ki = 850 nM.

Ejemplo 49

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



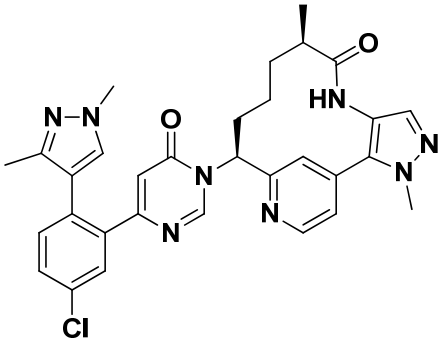
A una solución desgasificada de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-iodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 0.024 mmol),

preparada como se describió en el Ejemplo 211, 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (7.61 mg, 0.037 mmol) y K_2CO_3 (8.43 mg, 0.061 mmol) en 1,4-dioxano (0.6 ml) y agua (0.2 ml), se agregó $Pd(Ph_3P)_4$ (2.82 mg, 2.440 µmol). La reacción se sometió a microondas a 120 °C durante 0.5 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (7.9 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z*: 569.6 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 6.40 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.7, 3.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.66 - 1.45 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.78 - 0.65 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.01 min, 98.4% de pureza; Factor XIa Ki = 14 nM, Calicreína plasmática Ki = 930 nM.

Ejemplo 50

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-

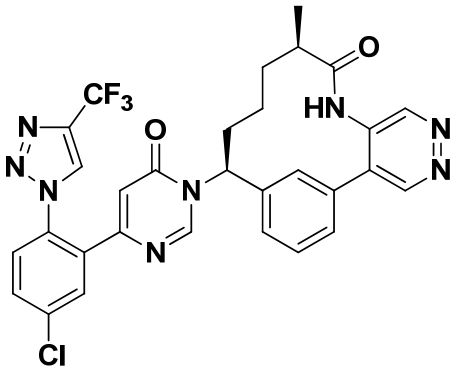
1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (11.3 mg, 49 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 49, reemplazando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (10.84 mg, 0.049 mmol). MS (ESI) *m/z*: 583.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.24 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.66 - 1.42 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.80 - 0.63 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.15 min, 99.6% de pureza; Factor XIa Ki = 270 nM, Calicreína plasmática Ki = 5,200 nM.

Ejemplo 51

Preparación de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-4,5,8-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.



51A. Preparación de 5-bromopiridazin-4-amina.

A N-(5-bromopiridazin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 1.183 mmol) en DCM (15 ml) se agregó TFA (4.56 ml, 59.2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La concentración produjo 5-bromopiridazin-4-amina·trifluoroacetato como un sólido amarronado oscuro. MS (ESI) *m/z*: 174.2 $(M+H)^+$.

51B. Preparación de (10R,14S)-14-amino-10-metil-4,5,8-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona.

(10R,14S)-14-amino-10-metil-4,5,8-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito

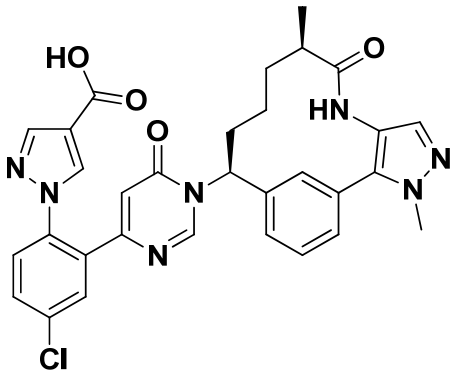
en el Intermediario 38 reemplazando 2-bromopiridin-3-amina con 5-bromopiridazin-4-amina. MS (ESI) ***m/z***: 297.5 $(M+H)^+$.

51C. Preparación de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-4,5,8-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.

(10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-4,5,8-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, trifluoroacetato (3.8 mg, 32.7 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56 mediante el uso de (10R,14S)-14-amino-10-metil-4,5,8-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (4.5 mg, 0.015 mmol). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.42 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.82 - 8.77 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 6.45 (d, J=0.7 Hz, 1H), 5.77 (dd, J=12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.67 - 1.35 (m, 2H), 1.26 - 1.13 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3H). MS (ESI) ***m/z***: 621.0 $(M+H)^+$. HPLC analítica (Método A): RT = 8.24 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 5 nM, Calicreína plasmática Ki = 18 nM.

Ejemplo 52

Preparación de ácido 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

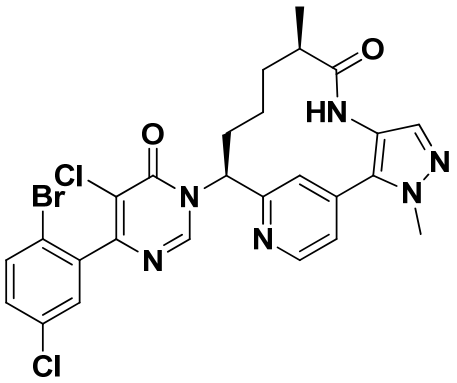


A una solución de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, trifluoroacetato (7 mg, 0.011 mmol) en THF (56 µl) se agregó una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (4.7 mg, 0.112 mmol) en agua (56 µl). A la mezcla turbia resultante, se agregó MeOH (1 gota). La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3.5 h. La solución se acidificó a pH 5 con HCl 1.0 N, y luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener ácido 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico, trifluoroacetato

(0.0024 g, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z:* 599.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3CN) δ 8.73 - 8.66 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 3H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 6.16 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 5.98 (dd, ***J***=12.7, 3.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.64 - 1.39 (m, 2H), 0.98 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.61 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): SunFire, RT = 6.48 min, 99.3% de pureza; Factor XIa Ki = 5 nM, Calicreína plasmática Ki = 2,400 nM.

Ejemplo 53

Preparación de (9R,13S)-13-[4-(2-Bromo-5-clorofenil)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



53A. Preparación de 6-(2-Bromo-5-clorofenil)-5-cloropirimidin-4-ol.

A una suspensión de 6-(2-bromo-5-clorofenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describió en el Intermediario 44 (40

mg, 0.140 mmol) en MeCN (1401 µl), se agregó NCS (20.58 mg, 0.154 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción luego se concentró, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 6-(2-bromo-5-clorofenil)-5-cloropirimidin-4-ol (42 mg, 94%) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 320.9 $(M+H)^+$.

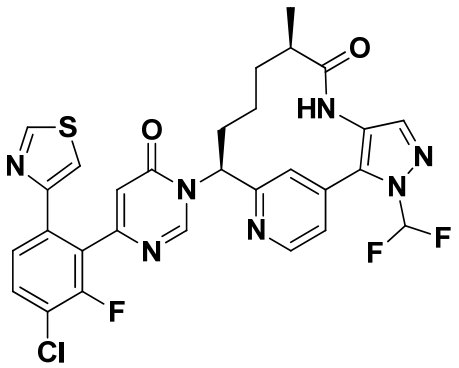
53B. Preparación de (9R,13S)-13-[4-(2-Bromo-5-clorofenil)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

(9R,13S)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (8.3 mg, 41.1 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(2-bromo-5-clorofenil)-5-cloropirimidin-4-ol (8.6 mg, 0.027 mmol) y (9***R***,13***S***)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (8 mg, 0.027 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 32. MS (ESI) ***m/z***: 603.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 6.06 (dd, J=12.4, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.72 (td, J=6.7, 3.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.19 - 2.03 (m,

2H), 1.70 - 1.43 (m, 2H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 1H). HPLC analítica (método A): RT = 9.24 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 8 nM, Calicreína plasmática Ki = 1.200 nM.

Ejemplo 54

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1,3-tiazol-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



54A. Preparación de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-iodofenil)-6-metoxipirimidina.

4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina, preparada como se describió en el Intermediario 10C (1 g, 3.94 mmol) en ACN (26.3 ml) se enfrió a 0 °C, y se agregó pTsOH·H_2O (1.875 g, 9.86 mmol) y luego $NaNO_2$ (0.544 g, 7.88 mmol) y NaI (1.477 g, 9.86 mmol) en agua (13.14 ml). Después de 1 h, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de este tiempo, la reacción

se concentró parcialmente para retirar el ACN, y luego se agregó $NaHCO_3$ para neutralizar la solución. La solución resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con $Na_2S_2O_3$ saturado y salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener un sólido, que se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 4-(3-cloro-2-fluoro-6-iodofenil)-6-metoxipirimidina (0.934 g, 65 % de rendimiento). MS (ESI) ***m/z***: 365.2 $(M+H)^+$.

54B. Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-iodofenil)pirimidin-4-ol.

6-(3-cloro-2-fluoro-6-iodofenil)pirimidin-4-ol se preparó de acuerdo con los procedimientos como descritos en el Intermediario 4B durante la síntesis de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol, reemplazando 4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-

metoxipirimidina, preparada como se describió en el Intermediario 4A, por 4-(3-cloro-2-fluoro-6-iodofenil)-6-metoxipirimidina. MS (ESI) ***m/z***: 350.8 $(M+H)^+$.

54C. Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-iodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

(9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-iodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, usando 6-(3-cloro-2-fluoro-6-iodofenil)pirimidin-4-ol (62.7 mg, 0.179 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (60 mg, 0.179 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) *m/z*: 667.1 $(M+H)^+$.

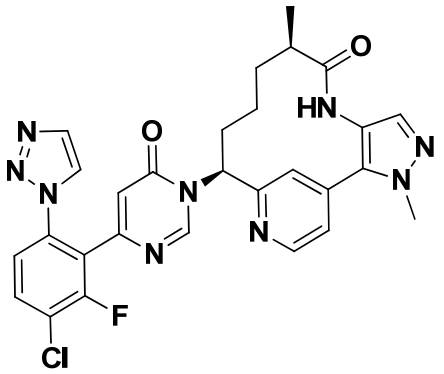
54D. Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1,3-tiazol-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

A un tubo de microondas se agregaron (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2-fluoro-6-iodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 0.030 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (9.47 mg, 0.045 mmol), K_3PO_4 (29.9 µl, 0.090 mmol) y THF (299 µl). La solución se hizo burbujear a través de Ar durante varios min, luego se agregó (DtBPF)$PdCl_2$ (0.974 mg, 1.495 µmol). La reacción se selló y se calentó a 90 °C durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se hizo burbujear Ar nuevamente a través de la solución durante varios minutos, y se agregaron

5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (9.47 mg, 0.045 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3.46 mg, 2.99 µmol) adicionales. La solución se calentó en un microondas a 120 °C durante 30 min. La solución luego se filtró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1,3-tiazol-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.67 mg, 2.9%). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.77 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 3H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (dd, ***J***=8.4, 1.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.05 (dd, ***J***=12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.71 (dt, ***J***=6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.70 - 1.41 (m, 2H), 1.00 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.66 (br. s., 1H). MS (ESI) ***m/z***: 625.9 $(M+H)^+$. HPLC analítica (método A): RT = 8.51 min, pureza = 96.4%; Factor XIa Ki = 1.7 nM, Calicreína plasmática Ki = 230 nM.

Ejemplo 55

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



55A. Preparación de 1-metil-4-nitro-1H-pirazol.

A una solución de 4-nitro-1H-pirazol (2.5 g, 22.11 mmol) en THF (50 ml) se agregó NaH (0.973 g, 24.32 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A esta suspensión luego se agregó MeI (1.382 ml, 22.11 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró, y luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 1-metil-4-nitro-1H-pirazol como un sólido blanco (1.9 g, 80%). RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

55B. Preparación de (1-(4-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-

il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo.

A un vial de presión se agregaron 1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-enilcarbamato de (S)-*terc*-butilo, preparado como se describió en el Intermediario 23, (3.0 g, 10.61 mmol), 1-metil-4-nitro-1H-pirazol (1.348 g, 10.61 mmol), di(adamant-1-il)(butil)fosfina (1.141 g, 3.18 mmol), ácido piválico (0.369 ml, 3.18 mmol) y K_2CO_3 (4.40 g, 31.8 mmol). A la mezcla anterior luego se agregó DMF (21 ml), y el vial se purgó y se evacuó (3x) con Ar. A esta mezcla luego se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.476 g, 2.122 mmol). El vial se selló y se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se dividió en LiCl acuoso al 10 % (15 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener (1-(4-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1.2 g, 29 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z*: 374.4 $(M+H)^+$.

55C. Preparación de (1-(4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo.

Una solución de (1-(4-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1.2 g, 3.21 mmol) en MeOH (10 ml) y CH_3COOH (1 ml) se

calentó a 60 °C. A la solución transparente anterior luego se agregó lentamente Zn (0.420 g, 6.43 mmol), y la solución se agitó a 60 °C durante 15 min adicionales. La mezcla de reacción luego se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener (1-(4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0.88 g, 76% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ESI) *m/z*: 344.4 $(M+H)^+$.

55D. Preparación de ((*S*)-1-(4-(1-metil-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de (*R*)-4-bencil-3-((*R*)-2-metilbut-3-enoil)oxazolidin-2-ona (385 mg, 3.84 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 2A, (1-(4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (880 mg, 2.56 mmol) y piridina (0.620 ml, 7.69 mmol) en EtOAc (40 ml) a -10 °C en argón, se agregó ®T3P (50 % en peso en EtOAc) (3.05 ml, 5.12 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C y se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y

se concentraron. El producto crudo luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener ((*S*)-1-(4-(1-metil-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (0.6 g, 52% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) *m/z*: 426.5 $(M+H)^+$.

55E. Preparación de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

Una solución de ((*S*)-1-(4-(1-metil-4-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 1.410 mmol) en DCE (18 ml) se purgó con Ar. Se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación x3 (480 mg, 0.564 mmol), se hizo burbujear Ar nuevamente en la mezcla de reacción y se evacuó nuevamente, y esto se repitió 3 veces. La mezcla de reacción se calentó luego a 120 °C en un vial para microondas durante 30 min. La mezcla de reacción luego se concentró, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (118 mg, 20% de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z*: 398.5 $(M+H)^+$.

55F. Preparación de *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

A una solución desgasificada de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (118 mg, 0.297 mmol) en EtOH (12 ml), se agregó Pd sobre carbón (31.6 mg, 0.030 mmol), y la mezcla de reacción luego se agitó en hidrógeno a 55 psi (3.86kg/cm^2)durante 5 h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de Celite® y se concentró para obtener *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo. (92 mg, 72%) como un aceite marrón. MS (ESI) *m/z*: 400.4 $(M+H)^+$.

55G. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, diclorhidrato.

A una solución de *N*-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (92 mg, 0.230 mmol) en MeOH (3 ml) se agregó HCl 4M en dioxano, (3 ml, 12 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción luego se concentró para obtener (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-

3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, diclorhidrato (86 mg) como un sólido amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 300.4 $(M+H)^+$.

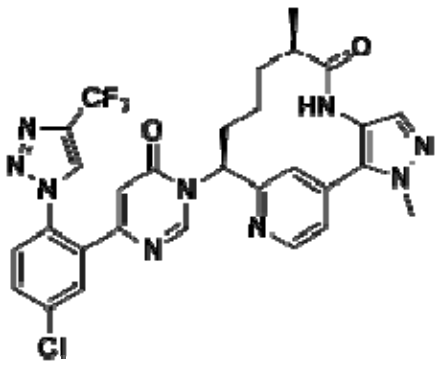
55H. Preparación de (9***R***,13***S***)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

(9***R***,13***S***)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de (9***R***,13***S***)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, diclorhidrato y 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describió en el Intermediario 7. MS (ESI) ***m/z***: 574.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.73 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 8.19 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, ***J***=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.98 (dd, ***J***=12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70 (td, ***J***=6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.27 (ddt, ***J***=12.7, 8.5, 4.3 Hz, 1H), 2.14 - 1.92 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.46 (ddd, ***J***=15.1, 10.0, 5.3 Hz, 1H), 1.00 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H),

0.68 (m., 1H). HPLC analítica (método A): RT = 6.41 min, pureza = 93%; Factor XIa Ki = 1.0 nM, Calicreína plasmática Ki = 24 nM.

Ejemplo 56

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



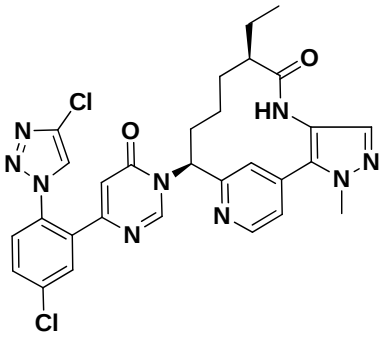
A un vial de centelleo que contenía 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (22.8 mg, 0.067 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 15, HATU (33.0 mg, 0.087 mmol) en ACN anhidro (0.5 ml), se agregó DBU (15 ml, 0.100 mmol). Después de 30 min, una solución de (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-

1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 0.067 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 32, en 0.5 ml

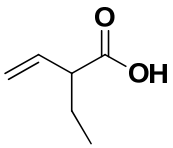
CH_3CN, y se agregó DMF (0.1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (26.98 mg, 53.1 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 624.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) d 8.81 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 7.89 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.53 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.02 - 5.93 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (td, ***J***=6.7, 3.3 Hz, 1H), 2.27 (tt, ***J***=12.7, 4.4 Hz, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 1H), 1.45 (ddd, ***J***=15.0, 9.8, 5.0 Hz, 1H), 1.00 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.69 (br. s., 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD3OD) d -62.54 (s), -77.44 (s). HPLC analítica (método A): RT = 11.02 min, pureza = 96.7%; Factor XIa Ki = 1.4 nM, Calicreína plasmática Ki = 24 nM.

Ejemplo 57

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



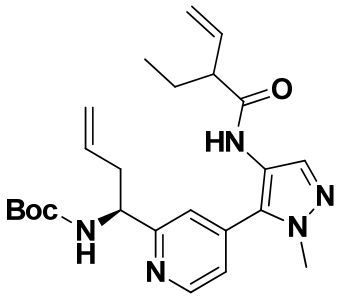
57A. Preparación de ácido 2-etilbut-3-enoico.



A un matraz seco se agregaron DIA 2 M en THF (8.28 ml, 58.1 mmol) y THF (50 ml). La reacción se enfrió a -78°C, y se agregó nBuLi 1.6 M en hexanos (23.23 ml, 58.1 mmol) por goteo. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Luego se agregó ácido but-3-enoico (2.00 g, 23.23 mmol) a la reacción, y la reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Después de este tiempo, se agregó EtI (5.44 g, 34.8 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción luego se inactivó con NH_4Cl saturado (3 ml). El pH de la reacción se ajustó a <4 usando HCl 1 N. La reacción luego se extrajo con

EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante sistema ISCO (gradiente de 0-60% EtOAc/Hex) para obtener ácido 2-etilbut-3-enoico (450 mg, 2.37 mmol, 10.2 % de rendimiento) como un líquido transparente. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.89 - 5.75 (m, 1H), 5.22 - 5.18 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.95 (q, ***J***=7.5 Hz, 1H), 1.83 (dt, ***J***=13.9, 7.2 Hz, 1H), 1.61 (dt, ***J***=13.6, 7.4 Hz, 1H), 0.95 (t, ***J***=7.4 Hz, 3H).

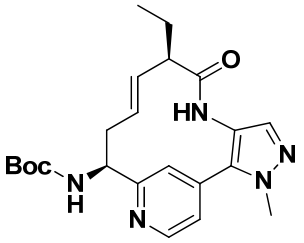
57B. Preparación de ((1*S*)-1-(4-(4-(2-etilbut-3-enamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo.



A un matraz de fondo redondo se agregó (1-(4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo, preparado como se describió en el Intermediario 32C, (1000 mg, 2.91 mmol), EtOAc (20 ml), ácido 2-etilbut-3-enoico (332 mg, 2.91 mmol) y piridina (0.71 ml, 8.74 mmol). La solución se enfrió en un baño de salmuera/hielo, y se agregó 50 % de ®T3P (2.60 ml, 4.37 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y luego a

temperatura ambiente durante 60 min. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (saturado 20ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante sistema ISCO (gradiente de 0-100% EtOAc/Hex) para obtener ((1S)-1-(4-(4-(2-etilbut-3-enamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (1.10 g, 2.50 mmol, 86 % de rendimiento) como una mezcla diastereomérica como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z: 440.0 $(M+H)^+$.

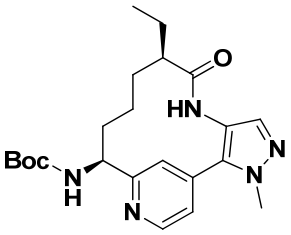
57C. Preparación de N-[(9*R*,10E,13*S*)-9-etil-3-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.



A un vial para microondas se agregaron ((1*S*)-1-(4-(4-(2-etilbut-3-enamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1.138 mmol) y DCE (12 ml). La reacción se purgó con Ar durante 1 min. Luego se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (386 mg, 0.455 mmol) a la solución. La reacción se selló y se calentó en microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante sistema ISCO

(gradiente de 0-10% MeOH/CH_2Cl_2). Se aislaron dos productos. El producto que se eluyó rápidamente fue N-[(9***R***,10E)-9-etil-3-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de ***terc***-butilo (75 mg, 0.182 mmol, 16 % de rendimiento), MS (ESI) m/z: 412.2 $(M+H)^+$ que se usó en la siguiente etapa, y el producto que se eluyó lentamente fue el otro diastereómero, N-[(9***S***,10E)-9-etil-3-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de ***terc***-butilo (75 mg, 0.182 mmol, 16 % de rendimiento), MS (ESI) m/z: 412.2 $(M+H)^+$.

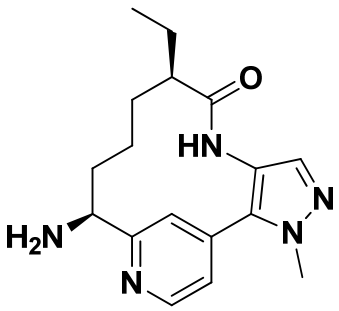
57D. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-9-etil-3-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.



A un RBF de 3 cuellos se agregó N-[(9***R***,10E)-9-etil-3-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de ***terc***-butilo (115 mg, 0.279 mmol), EtOH (10 ml) y PtO_2 (31.7 mg, 0.140 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de H_2 (presión de globo) durante 1 h. La reacción se filtró cuidadosamente a través de Celite® y se concentró. El residuo se purificó

mediante Sistema ISCO (gradiente de 0-10% MeOH/CH_2Cl_2) para obtener N-[(9***R***,13***S***)-9-etil-3-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (75 mg, 0.181 mmol, 64.9 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. MS (ESI) m/z: 414.2 $(M+H)^+$.

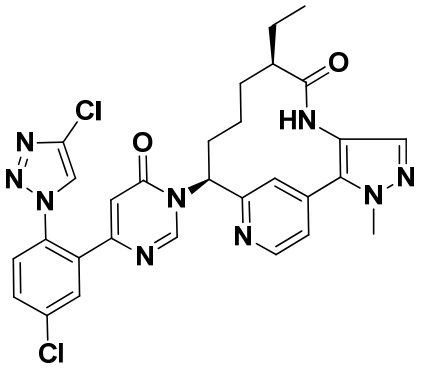
57E. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-Amino-9-etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



A un RBF se agregó N-[(9***R***,13***S***)-9-etil-3-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (75 mg, 0.181 mmol), dioxano (3 ml), HCl 4 N (18.14 mmol) y MeOH (0.5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener (9***R***,13***S***)-13-amino-9-etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, triclorhidrato. El producto se disolvió en MeOH (1 ml) para obtener una solución marrón transparente. La

solución se agregó a un cartucho de resina Agilent StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP previamente enjuagado. La filtración por gravedad, que se eluyó con MeOH, produjo un filtrado transparente, levemente marrón. La concentración produjo (9***R***,13***S***)-13-amino-9-etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (75 mg, 0.177 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido de color beige. MS (ESI) m/z: 314.2 $(M+H)^+$.

57F. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato

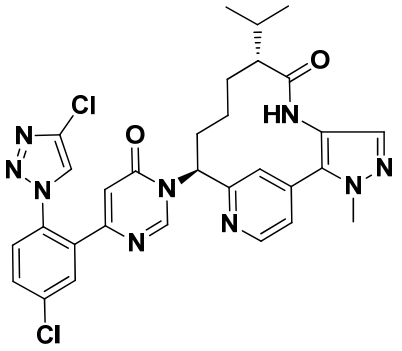


(9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (5 mg, 6.82 µmol, 26.3 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56 mediante

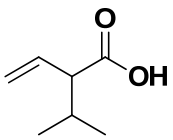
el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (8 mg, 0.026 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, y (9R)-13-amino-9-etil-3-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (8 mg, 0.026 mmol). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.72 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, ***J***=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.06 (dd, ***J***=12.5, 4.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.45 (d, ***J***=4.8 Hz, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H), 0.86 (t, ***J***=7.4 Hz, 3H), 0.69 - 0.57 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z: 604.2 $(M+H)^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.23 min, pureza = 97.0%; Factor XIa Ki = 0.36 nM, Calicreína plasmática Ki = 37 nM.

Ejemplo 58

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1- il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



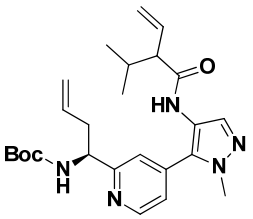
58A. Preparación de ácido 2-isopropilbut-3-enoico.



A un RBF secado con fuego, se agregaron 2 M DIA en THF (3.64 ml, 25.6 mmol) y THF (58.1 ml). La reacción se enfrió a -78 °C y se agregó nBuLi 1.6 M en hexano (15.97 ml, 25.6 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, luego se agregó ácido but-3-enoico (0.990 ml, 11.62 mmol), y la reacción se agitó durante 30 min más. Luego a -78 °C, se agregó iPrI (1.74 ml, 17.42 mmol), y la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (15 ml). El pH de la solución se

ajustó a <4 usando HCl 1 N. La reacción luego se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa de EtOAc combinada se lavó con salmuera (40 ml) y se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Sistema ISCO (gradiente de 0-50% EtOAc/Hex) para obtener ácido 2-isopropilbut-3-enoico (800 mg, 6.24 mmol, 53.7 % de rendimiento) como un líquido transparente. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.98 - 5.65 (m, 1H), 5.33 - 5.05 (m, 2H), 2.73 (t, ***J***=8.8 Hz, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.09 - 0.74 (m, 6H).

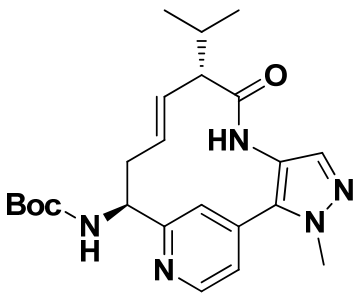
58B. Preparación de ((1*S*-[1-(4-{1-metil-4-[2-(propan-2-il)but-3-enamido]-1H-pirazol-5-il}piridin-2-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

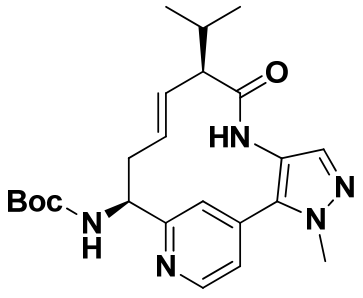


A un matraz de fondo redondo se agregó (1-(4-(4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo, preparado como se describió en el Intermediario 32C, (765 mg, 2.228 mmol), EtOAc (20 ml), ácido 2-isopropilbut-3-enoico (286 mg, 2.228 mmol) y piridina (0.540 ml, 6.68 mmol). La solución se enfrió en un baño de salmuera/hielo, y se agregó 50 % de ®T3P (1.989 ml, 3.34 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, y luego a temperatura ambiente durante 60 min. La reacción se diluyó

con EtOAc (30 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Sistema ISCO (gradiente de 0-100% EtOAc/Hex) para obtener ((1*S*)-1-(4-(4-(2-isopropilbut-3-enamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (850 mg, 1.874 mmol, 84 % de rendimiento) como mezcla diastereomérica como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z: 454.2 $(M+H)^+$.

58C1 y 58C2. Preparación de N-[(9S,10E,13S)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato *terc*-butilo y N-[(9R,10E,13S)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15 tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

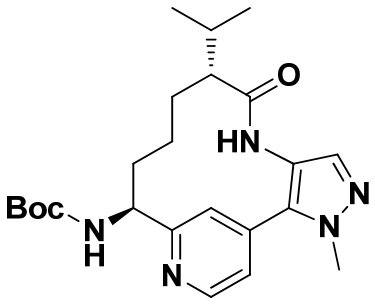




A un vial para microondas se agregó ((1*S*)-1-(4-(4-(2-isopropilbut-3-enamido)-1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (250 mg, 0.551 mmol) y DCE (15 ml). La reacción se purgó con Ar durante 1

min. Luego se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (187 mg, 0.220 mmol). La reacción se selló y se calentó en un microondas a 120 °C durante 60 min. La reacción luego se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 58C1, N-[(9*S*,10E,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo, trifluoroacetato (50 mg, 0.093 mmol, 16.8% de rendimiento), (ESI) m/z: 426.2 $(M+H)^{+,}$ que tenía un tiempo de retención más corto y 58C2, N-[(9*R*,10E,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo, trifluoroacetato (50 mg, 0.093 mmol, 16.8% de rendimiento), MS (ESI) m/z: 426.2 $(M+H)^{+}$ que tuvo un mayor tiempo de retención.

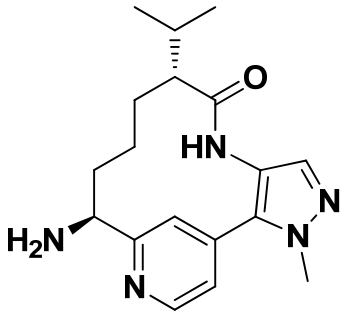
58D. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.



A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos se agregó N-[(9*S*,10E,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo, trifluoroacetato (20 mg, 0.037 mmol), EtOH (3 ml) y PtO_2 (4.21 mg, 0.019 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de H_2 (presión de globo) durante 1 h. La reacción se filtró cuidadosamente a través de Celite®, y el filtrado se concentró para obtener N-[(9*R*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (12 mg, 0.028 mmol, 76 % de rendimiento). MS (ESI) m/z: 428.2 $(M+H)^+$.

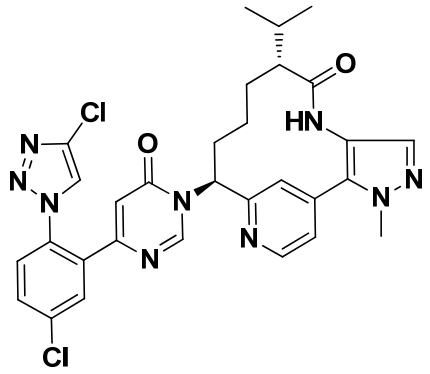
58E. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-Amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



A un matraz de fondo redondo se agregó N-[(9*R*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 0.047 mmol), dioxano (3 ml), HCl 4 N en dioxano (0.14 ml, 4.68 mmol) y MeOH (0.5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La reacción luego se concentró, y el residuo

se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener (9*R*,13*S*)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, clorhidrato. El producto se agregó a un cartucho de resina Agilent StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP previamente enjuagado. La filtración por gravedad, que se eluyó con MeOH, produjo un filtrado transparente, levemente marrón. La concentración produjo (9*R*,13*S*)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (7 mg, 0.016 mmol, 34.3 % de rendimiento) como un sólido. MS (ESI) m/z: 328.2 $(M+H)^+$.

58F. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato

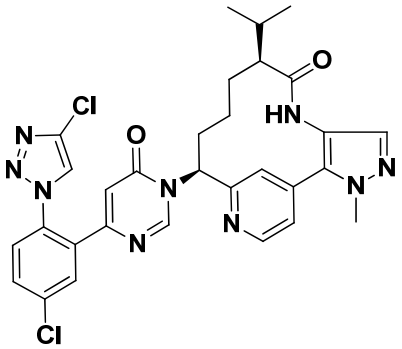


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-

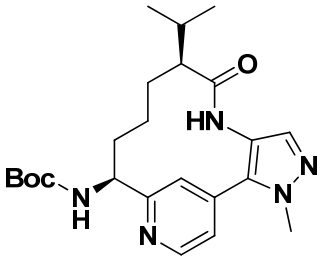
1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (6 mg, 8.03 µmol, 40.4 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (6.12 mg, 0.020 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, y (9R,13S)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (6.5 mg, 0.020 mmol).. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.69 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.36 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.41 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 6.09 (dd, ***J***=12.4, 4.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.16 (tt, ***J***=12.6, 4.2 Hz, 1H), 2.06 - 1.71 (m, 5H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.03 (dd, ***J***=6.4, 3.7 Hz, 6H), 0.82 (q, ***J***=11.4 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 618.2 $(M+H)^+$. HPLC analítica (método A): RT = 11.50 min, pureza = 98.0%; Factor XIa Ki = 56 nM, Calicreína plasmática Ki = 3.300 nM.

Ejemplo 59

(9*S*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



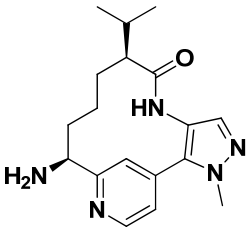
59A. Preparación de N-[(9*S*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.



A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos se agregó N-[(9*R*,10E,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo, trifluoroacetato (15 mg, 0.028 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 58C2, EtOH (3 ml) y PtO_2 (3.16 mg, 0.014 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de H_2 (presión de globo) durante 1

h. La reacción se filtró cuidadosamente a través de Celite, y el filtrado se concentró para obtener N-[(9*S*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (10 mg, 0.023 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z: 618.2 $(M+H)^+$.

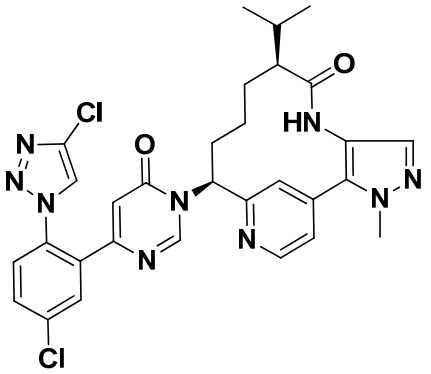
59B. Preparación de (9*S*,13*S*)-13-Amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



A un matraz de fondo redondo se agregó N-[(9*S*,13*S*)-3-metil-8-oxo-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 0.047 mmol), dioxano (3 ml), HCl 4 N en dioxano (0.142 ml, 4.68 mmol) y MeOH (0.5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener (9*S*,13*S*)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, clorhidrato. El producto se agregó a un

cartucho de resina Agilent StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP previamente enjuagado. La filtración por gravedad, que se eluyó con MeOH, produjo un filtrado transparente, levemente marrón. La concentración produjo (9***S***,13***S***)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1.5 mg, 3.43 µmol, 7.34 % de rendimiento) como un sólido de color beige. MS (ESI) m/z: 328.2 $(M+H)^+$.

59C. Preparación de (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

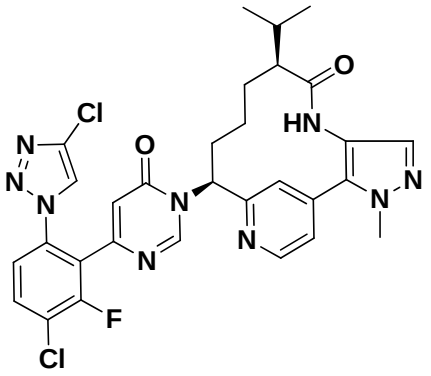


(9S,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (0.6 mg, 0.778 µmol, 21.23 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56 mediante

el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (1.129 mg, 3.66 µmol), preparado como se describió en el Intermediario 9 y (9S,13S)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1.2 mg, 3.66 µmol). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.76 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.38 - 8.36 (m, 1H), 7.92 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.98 (d, ***J***=9.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.46 - 2.27 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 1.87 - 1.67 (m, 3H), 1.43 (br. s., 1H), 0.97 (d, ***J***=6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, ***J***=6.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 618.2 $(M+H)^+$. HPLC analítica (método A): RT = 11.52 min, pureza = 95.0%; Factor XIa Ki = 3.5 nM, Calicreína plasmática Ki = 370 nM.

Ejemplo 60

Preparación de (9S,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluroacetato.

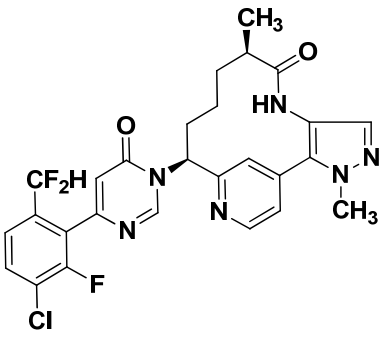


(9S,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluroacetato (0.8 mg, 1.013 µmol, 3.32 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (12.43 mg, 0.031 mmol) preparado como se describió en el Intermediario 10 y (9S,13S)-13-amino-3-metil-9-(propan-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10 mg, 0.031 mmol). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.75 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.27

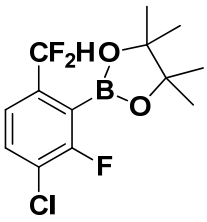
(s, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.01 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 3H), 2.14 - 1.97 (m, 4H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.42 (br. s., 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 0.94 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, *J*=6.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 636.2 $(M+H)^+$. HPLC analítica (método A): RT = 11.266 min, pureza = 95.0%; Factor XIa Ki = 0.53 nM, Calicreína plasmática Ki = 40 nM.

Ejemplo 61

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

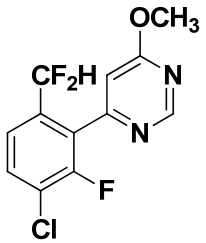


61A. Preparación de 2-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.



A un matraz de fondo redondo seco se agregaron 1-cloro-4-(difluorometil)-2-fluorobenceno (180 mg, 0.997 mmol) y THF (3 ml). La reacción se enfrió a -78 °C, y se agregó LDA 2 M en THF (0.498 ml, 0.997 mmol) por goteo. La reacción se tornó de color rojo oscuro inmediatamente después de la adición. La reacción luego se agitó a -78 °C durante 5 min y se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (371 mg, 1.994 mmol) en una porción. La reacción luego se agitó a -78 °C durante 20 min. El color cambió a amarillo pálido. La reacción se dividió en EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Sistema ISCO (gradiente de 0-30% EtOAc/Hex) para obtener 2-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (125 mg, 0.408 mmol, 40.9 % de rendimiento) como un aceite marrón claro. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (t, ***J***=7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 7.10 - 6.74 (m, 1H), 1.31 (s, 12H).

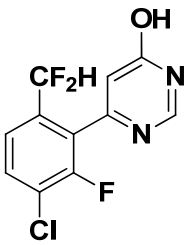
61B. Preparación de 4-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina.



A un vial para microondas se agregaron 2-(3-cloro-6-

(difluorometil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (120 mg, 0.391 mmol), 4-cloro-6-metoxipirimidina (56.6 mg, 0.391 mmol), tolueno (2 ml), EtOH (1 ml) y Na_2CO_3 2 M (0.587 ml, 1.174 mmol). La reacción se purgó con Ar y luego se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (45 mg, 0.039 mmol). La reacción se selló y se agitó en microondas a 120 °C durante 1 h. La reacción se dividió en EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml) y salmuera (15 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Sistema ISCO (gradiente de 0-30 % EtOAc/Hex) para obtener 4-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (40 mg, 0.139 mmol, 35.4 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.11 - 6.76 (m, 2H), 4.06 (s, 3H).

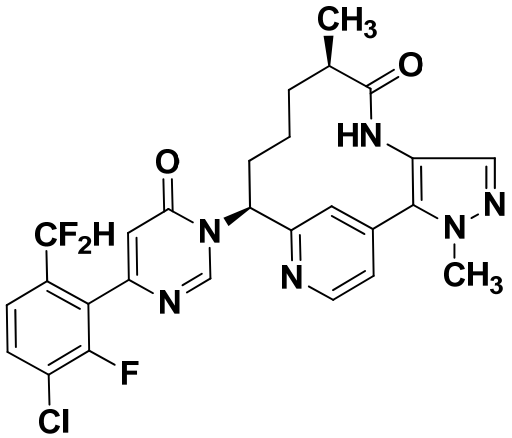
61C. Preparación de 6-(3-cloro-6-(difluorometil)-2 fluorofenil)pirimidin-4-ol.



A un matraz de fondo redondo se agregó 4-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (40 mg, 0.139 mmol), AcOH (0.5 ml) y 48 % de HBr (0.784 ml, 6.93

mmol). La reacción se agitó a 85 °C (precalentada en un baño de aceite) durante 45 min. Luego se agregó tolueno (25 ml), y la reacción se concentró. El residuo luego se dividió en EtOAc (25 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Sistema ISCO (gradiente de 0-100% EtOAc/Hex) para obtener 6-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (36 mg, 0.131 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 13.25 (br. s., 1H), 8.28 (s, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 7.16 - 6.79 (m, 1H), 6.72 (br. s., 1H).

61D. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoacetato.

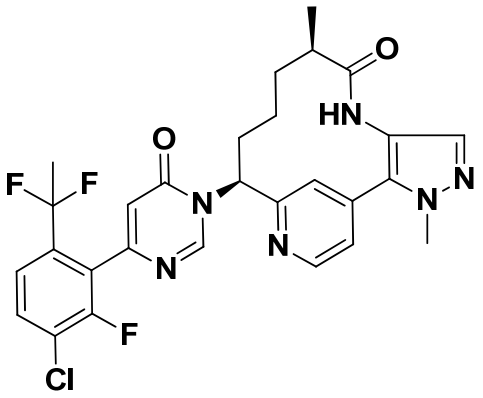


(9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(difluorometil)-2-

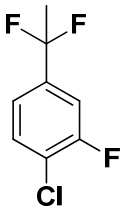
fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (3.1 mg, 4.44 µmol, 7.38 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56 usando 6-(3-cloro-6-(difluorometil)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (16.51 mg, 0.060 mmol). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.60 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, ***J***=5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.16 - 6.84 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.08 (dd, ***J***=12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.75 (td, ***J***=6.8, 3.2 Hz, 1H), 2.40 (tt, ***J***=12.7, 4.6 Hz, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.53 (ddd, ***J***=15.0, 9.9, 5.5 Hz, 1H), 1.05 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.76 (br. s., 1H) ; MS (ESI) m/z: 557.1 $(M+H)^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.516 min, pureza = 96.0%; Factor XIa Ki = 2.5 nM, Calicreína plasmática Ki = 45 nM.

Ejemplo 62

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-ihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



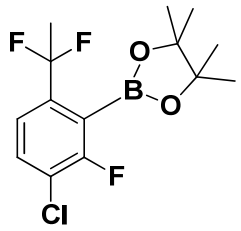
62A. Preparación de 1-cloro-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenceno.



A un tubo sellado se agregó 1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona (1 g, 5.79 mmol), CH_2Cl_2 (10 ml) y DAST (2.297 ml, 17.38 mmol). La reacción luego se selló y se agitó a 45 °C durante 8 h. La reacción cuidadosamente se inactivó con $NaHCO_3$ saturado frío durante 30 min hasta que el pH fue mayor que 7. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Sistema ISCO (gradiente de 0-10% EtOAC/Hex)

para obtener 1-cloro-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenceno (300 mg, 1.54 mmol, 26.6 % de rendimiento) como un líquido marrón claro. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 1.90 (t, ***J***=18.2 Hz, 3H).

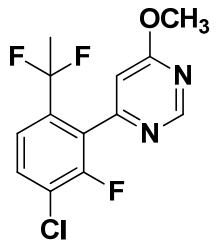
62B. Preparación de 2-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.



A un matraz de fondo redondo seco se agregaron 1-cloro-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenceno (230 mg, 1.182 mmol) y THF (3 ml). La reacción se enfrió a -78 °C, y se agregó solución de LDA 2 M (0.71 ml, 1.418 mmol) por goteo. La reacción se tornó de color rojo después de la adición. La reacción se agitó a -78 °C durante 5 min y luego se agregó 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (440 mg, 2.364 mmol) en una porción. La reacción luego se agitó a -78 °C durante 20 min más. El color cambió a amarillo pálido. La reacción se dividió en EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Sistema ISCO (gradiente de 0-30% EtOAc/Hex) para obtener 2-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-

fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (330 mg, 1.030 mmol, 87 % de rendimiento) como un aceite transparente. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (t, ***J***=7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 1.93 (t, ***J***=18.3 Hz, 3H), 1.38 (s, 12H).

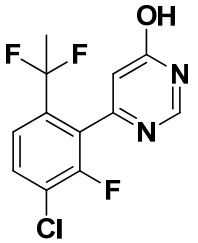
62C. Preparación de 4-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina.



A un vial para microondas se agregaron 2-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (325 mg, 1.014 mmol), 4-cloro-6-metoxipirimidina (147 mg, 1.014 mmol), tolueno (4 ml), EtOH (2 ml) y Na_2CO_3 2 M (1.52 ml, 3.04 mmol). La reacción se purgó con Ar y luego se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (116.7 mg, 0.101 mmol). La reacción se selló y se agitó en microondas a 120 °C durante 1 h. La reacción se dividió en EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml) y salmuera (15 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Sistema ISCO (gradiente de 0-30% EtOAc/Hex) para obtener 4-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (40 mg, 0.132 mmol, 13.03 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.52 (d, ***J***=7.3 Hz, 1H), 7.36 (dd,

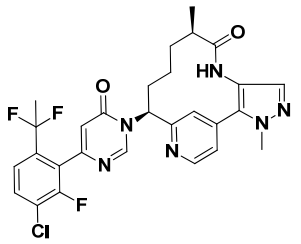
J=8.6, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.91 (t, *J*=18.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 303.0, 305.0 $(M+H)^+$.

62D. Preparación de 6-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol.



A un matraz de fondo redondo se agregaron 4-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (35 mg, 0.116 mmol), AcOH (0.5 ml) y HBr (0.654 ml, 5.78 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante 45 min. Luego se agregó tolueno (25 ml), y la reacción se concentró. El residuo luego se dividió en EtOAc (25 ml) y $NaHCO_3$ saturado (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Sistema ISCO (gradiente de 0-100% EtOAc/Hex) para obtener 6-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (28 mg, 0.097 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 289, 291.0 $(M+H)^+$.

62E. Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-ihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

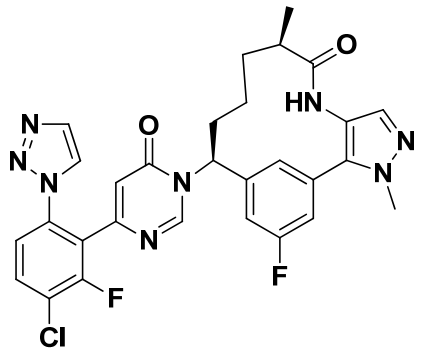


(9R,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-ihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (30 mg, 0.042 mmol, 69.9 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56 reemplazando 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol con 6-(3-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (22.2 mg, 0.06 mmol). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.99 (br. s., 1H), 8.74 (d, ***J***=4.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (t, ***J***=7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, ***J***=3.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.01 (d, ***J***=9.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.67 (br. s., 1H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.06 (br. s., 2H), 1.89 (t, ***J***=18.6 Hz, 3H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.45 (br. s., 1H), 0.98 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 1H); MS (ESI) m/z: 636.2 $(M+H)^+$. HPLC analítica (método A): RT = 11.078 min, pureza = 96.0%; Factor XIa Ki =

16 nM, Calicreína plasmática Ki = 240 nM.

Ejemplo 63

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

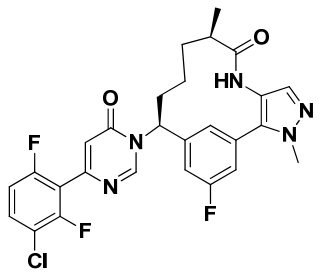


A 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0.018 g, 0.060 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 7, se agregó HATU (0.030 g, 0.078 mmol) y una solución de DBU (0.014 ml, 0.090 mmol) en CH_3CN (0.5 ml). Después de 30 min, se agregó (9R,13S)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.019 g, 0.060 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 29. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa usando Phenomenex Luna 5U 30 x 100 mm (10:90 ACN/H_2O a 90:10 AcN/H_2O, 0.1 % de TFA) (20 % de B de inicio, gradiente de 10 min).

Las fracciones deseadas se concentraron y se liofilizaron para obtener (9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4.5 mg, 12%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 591.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 3H), 7.38 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, ***J***=9.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.79 (dd, ***J***=12.9, 3.2 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 3H), 2.52 (td, ***J***=6.8, 3.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.90 (d, ***J***=4.8 Hz, 1H), 1.65 - 1.45 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 1.14 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 7.41 min, pureza = 95%; Factor XIa Ki = 0.25 nM, Calicreína plasmática Ki = 34 nM.

Ejemplo 64

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

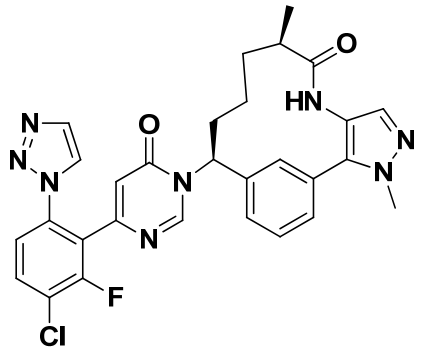


A una solución de

6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato (0.017 g, 0.053 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 4, en CH_3CN (1 ml), se agregaron HATU (0.026 g, 0.068 mmol) y DBU (0.028 ml, 0.184 mmol). Después de 1 h, se agregó (9*R*,13*S*)-13-amino-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18), 2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, (0.019 g, 0.053 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 29. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, luego LCMS preparativa para obtener (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-16-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (3.4 mg, 11.9%). MS (ESI) m/z: 542.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H ((500MHz, DMSO-d6) δ 9.23 (s, 1H), 8.69 (br. s., 1H), 7.84 - 7.73 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.66 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.42 (br. s., 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.88 (br. s., 1H), 1.45 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 1.21 (br. s., 1H), 1.11 (br. s., 1H), 0.97 (d, *J*=6.4 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT = 1.50 min., pureza = 99%; Factor XIa Ki = 26 nM, Calicreína plasmática Ki = 450 nM.

Ejemplo 65

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

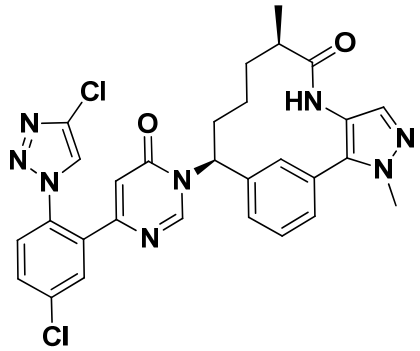


A 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (13.07 mg, 0.045 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 7, se agregaron HATU (22.14 mg, 0.058 mmol) y una solución de DBU (0.017 ml, 0.112 mmol) en AcN (0.5 ml). Después de 30 min, se agregaron (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, clorhidrato (15 mg, 0.045 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 31, y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción luego se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, luego, mediante LCMS preparativa para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]

-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (3.2 mg, 12%). MS (ESI) m/z: 573.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (s, 1H), 8.43 - 8.32 (m, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.28 - 6.99 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.60 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 3H), 2.32 (br. s., 1H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.41 (d, J=5.2 Hz, 1H), 1.14 (br. s., 2H), 0.96 (d, *J*=6.4 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT= 1.41 min., pureza = 98%; Factor XIa Ki = 0.23 nM, Calicreína plasmática Ki = 22 nM.

Ejemplo 66

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



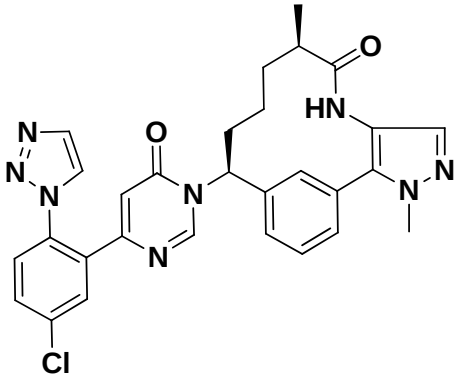
A un vial de 1 dram que contenía una suspensión blanca de -[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0.026 g, 0.084 mmol), preparado como se describió en el

Intermediario 9, en CH_3CN (0.5 ml), se agregaron HATU (0.041 g, 0.109 mmol) y DBU (0.019 ml, 0.126 mmol). Después de 30 min, se agregó (9***R***,13***S***)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.025 g, 0.084 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 31, que se había convertido en base libre a través de un cartucho básico en DCM/MeOH y se había secado, en CH_3CN /DMF (0.5 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa usando Phenomenex Luna 5U 30 x100 mm (10:90 MeOH/H_2O a 90:10 MeOH/H_2O, 0.1 % de TFA) (20 % de B de inicio, gradiente de 10 min) para obtener (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1***H***-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (13.9 mg, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 589.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.37 - 8.33 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.67 - 7.55 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, ***J***=7.3 Hz, 1H), 6.43 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 5.84 (dd, ***J***=13.1, 3.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.22 (br. s., 1H), 1.16 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8.25 min., pureza = 95%; Factor XIa Ki = 0.1 nM,

Calicreína plasmática Ki = 8 nM.

Ejemplo 67

Preparación de (9*R*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

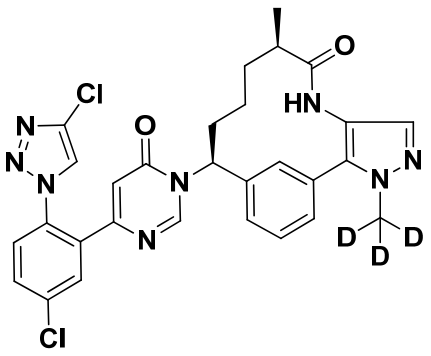


La purificación del Ejemplo 65 mediante HPLC de fase inversa, luego, LCMS preparativa, produjo (9*R*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona como el diastereómero que se eluyó en primer lugar (1.4 mg, 5.4%). MS (ESI) m/z: 573.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 9.08 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.25 - 7.03 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.60 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 1.82 (br. s., 1H), 1.68 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 1.37 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 1.11 (br. s.,

2H), 1.07 (d, *J*=6.4 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT= 1.39 min., pureza = 100%; Factor XIa Ki = 5 nM, Calicreína plasmática Ki = 256 nM.

Ejemplo 68

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

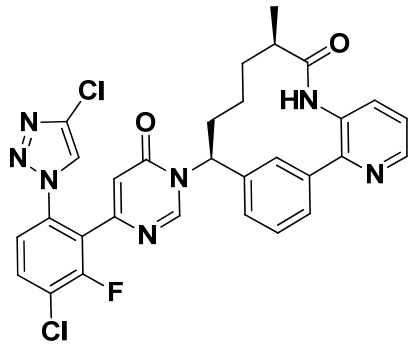


A una solución de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0.031 g, 0.100 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, en CH_3CN (0.8 ml) se agregaron HATU (0.049 g, 0.129 mmol) y DBU (0.023 ml, 0.149 mmol) Después de 30 min, se agregó (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona 0.03 g, 0.100 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 36, (se enjuagó en con 0.2 ml DMF). Después de 18 h, la

reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa usando Phenomenex Luna 5U 30x100 mm (10:90 MeOH/H_2O a 90:10 MeOH/H_2O, 0.1 % de TFA) (25 % de B de inicio, gradiente de 14 min). Las fracciones deseadas se concentraron y se liofilizaron para obtener (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1***H***-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (19.6 mg, 33% de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS (ESI) m/z: 592.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.68 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.33 (d, ***J***=7.5 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.83 (dd, ***J***=12.8, 3.1 Hz, 1H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.22 (br. s., 1H), 1.15 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8.44 min, 95% de pureza; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 6 nM.

Ejemplo 69

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, trifluoroacetato.

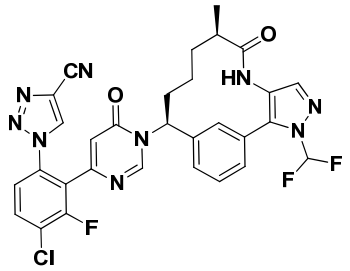


A una solución de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (4.42 mg, 0.014 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 10, en CH_3CN (0.2 ml) se agregó HATU (6.69 mg, 0.018 mmol) y DBU (3.06 µl, 0.020 mmol). Después de 30 min, se agregó (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca -1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0.004 g, 0.014 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 38, con DMF (0.2 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase

inversa usando Phenomenex Luna de 30x100 mm, 5U (10:90 ACN/H_2O a 90:10 ACN/H_2O, 0.1 % de TFA) (gradiente de 20 % B de inicio, 14 min) para obtener (10***R***,14***S***)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1***H***-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, trifluoroacetato (2 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 604.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.69 - 8.65 (m, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 2H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.74 (d, ***J***=7.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.55 (dd, ***J***=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, ***J***=7.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.83 (dd, ***J***=12.9, 3.4 Hz, 1H), 2.55 (t, ***J***=6.7 Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.89 (br. s., 1H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 1.33 (d, ***J***=9.7 Hz, 1H), 1.15 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 6.32 min. Pureza = 100%; Factor XIa Ki = 1.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 54 nM.

Ejemplo 70

Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo.

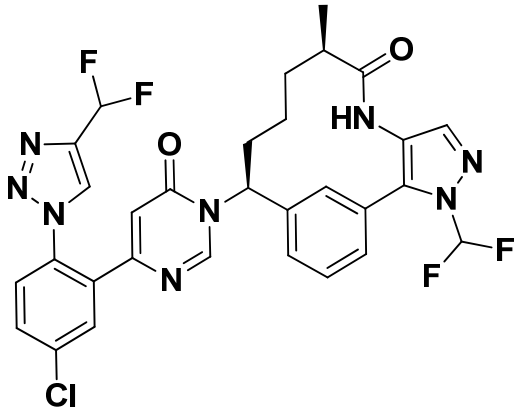


A una solución de 1-[4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (13.0 mg, 0.041 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 12, en CH_3CN (0.4 ml) se agregaron HATU (0.020 g, 0.053 mmol) y DBU (9.28 µl, 0.062 mmol). Después de 0.5 h, se agregó (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14.0 mg, 0.041 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 35, con DMF (0.2 ml). Se agregaron CH_3CN (0.2 ml) y DMF (0.2 ml) adicionales para enjuagar los viales y disolver los reactivos. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa usando Phenomenex Luna de 30 x 100 mm, 5U

(10:90 ACN/H_2O a 90:10 ACN/H_2O, 0.1 % de TFA) (20 % de B de inicio, gradiente de 14 min) para obtener 1-(4-cloro-2-{1-[(9***R***,13***S***)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1***H***-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (6 mg, 24.7% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 643.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.96 (br. s., 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.90 (d, ***J***=6.8 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 2H), 7.71 - 7.55 (m, 4H), 7.39 (br. s., 1H), 6.71 (br. s., 1H), 5.84 (d, ***J***=9.9 Hz, 1H), 2.52 (br. s., 1H), 2.37 (br. s., 1H), 2.19 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.59 (br. s., 2H), 1.23 (br. s., 1H), 1.17 (br. s., 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8.83 min, pureza =99%; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 4 nM.

Ejemplo 71

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

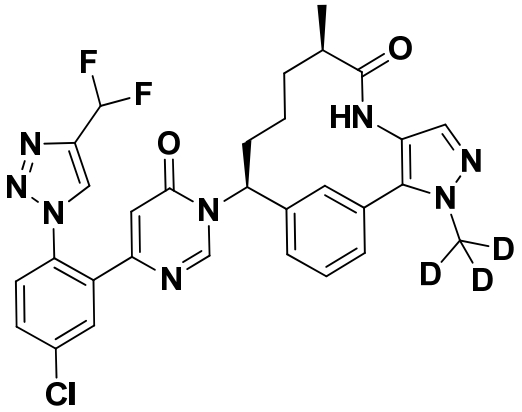


A una solución de 6-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol (0.014 g, 0.043 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 16, en CH_3CN (0.4 ml), se agregaron HATU (0.021 g, 0.056 mmol) y DBU (9.78 µl, 0.065 mmol). Después de 30 min, se agregó (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.14 g, 0.043 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 35, con DMF (0.2 ml). Se agregaron CH_3CN (0.2 ml) y DMF (0.2 ml) adicionales para enjuagar los viales y disolver los reactivos. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se

filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa usando Phenomenex Luna de 30 x 100 mm, 5U (10:90 ACN/H_2O to 90:10 ACN/H_2O, 0.1% de TFA) (20 % de B de inicio, gradiente de 14 min) para obtener (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (9.9 mg, 35.7%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 641.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.53 (t, ***J***=1.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 3H), 7.38 (d, ***J***=7.5 Hz, 1H), 7.20 - 6.81 (m, 1H), 6.42 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 5.82 (dd, J=12.8, 3.3 Hz, 1H), 2.50 (ddd, J=10.2, 6.9, 3.4 Hz, 1H), 2.35 (d, ***J***=12.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.27 - 1.20 (m, 1H), 1.16 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8.79 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 0.17 nM, Calicreína plasmática Ki = 46 nM.

Ejemplo 72

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

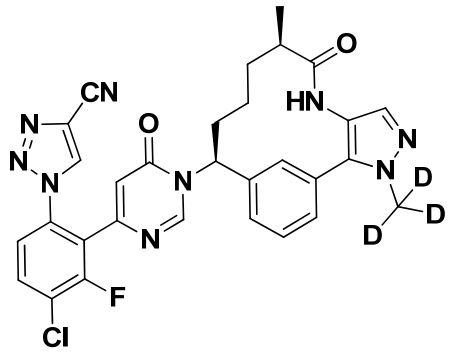


A una solución de 6-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol (0.014 g, 0.043 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 16, en CH_3CN (0.4 ml) se agregaron HATU (0.021 g, 0.056 mmol) y DBU (9.78 µl, 0.065 mmol). Después de 30 min, se agregó (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.13 g, 0.043 mmol) preparada como se describió en el Intermediario 36, con DMF (0.2 ml). Se agregaron CH_3CN (0.2 ml) y DMF (0.4 ml) adicionales para disolver los reactivos. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El

residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa usando Phenomenex de Luna 30 x 100 mm, 5U (10:90 ACN/H_2O a 90:10 ACN/H_2O, 0.1 % de TFA) (20 % de B de inicio, gradiente de 14 min) para obtener (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10.5 mg, 39 %) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 608.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.52 (t, ***J***=1.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.75 (dd, ***J***=8.5, 2.3 Hz, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.14 - 6.83 (m, 1H), 6.43 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 5.83 (dd, ***J***=13.0, 3.3 Hz, 1H), 2.49 (dt, ***J***=6.9, 3.4 Hz, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.09 (d, ***J***=12.3 Hz, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.21 (d, ***J***=6.8 Hz, 1H), 1.16 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H) HPLC analítica (Método A) RT = 7.94 min, pureza =99%; Factor XIa Ki = 0.15 nM, Calicreína plasmática Ki = 21 nM.

Ejemplo 73

Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo.

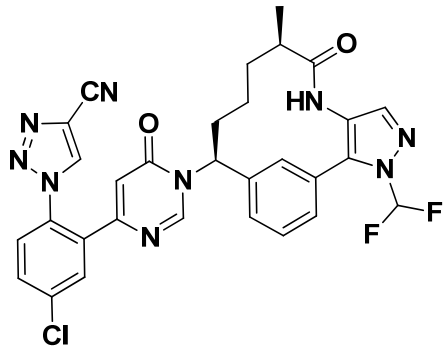


A una solución de 1-[4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0.010 g, 0.032 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 12, en CH_3CN (0.4 ml) se agregaron HATU (0.016 g, 0.041 mmol) y DBU (7.14 µl, 0.047 mmol). Después de 30 min, se agregó (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.095 g, 0.032 mmol), preparada como se describió en el Intermemdiario 36, con DMF (0.2 ml). Se agregaron CH_3CN (0.2 ml) y DMF (0.2 ml) adicionales para disolver los reactivos. Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa usando

Phenomenex Luna de 30 x 100 mm, 5U (10:90 ACN/H_2O a 90:10 ACN/H_2O, 0.1% de TFA) (20 % de B de inicio, gradiente de 14 min) para obtener 1-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(9***R***,13***S***)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1***H***-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (4.7 mg, 24%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 601.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (dd, ***J***=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 3H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.32 (d, ***J***=7.7 Hz, 1H), 6.79 - 6.66 (m, 1H), 5.85 (dd, ***J***=12.7, 3.2 Hz, 1H), 2.50 (ddd, ***J***=10.2, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.90 (dd, ***J***=9.6, 4.5 Hz, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 1H), 1.16 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 7.99 min, pureza =97%; Factor XIa Ki = 0.15 nM, Calicreína plasmática Ki = 9 nM.

Ejemplo 74

Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo.

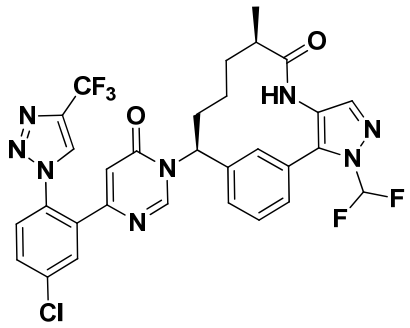


A una solución de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0.016 g, 0.054 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 18, en CH_3CN (0.4 ml) se agregaron HATU (0.026 g, 0.070 mmol) y DBU (0.012 ml, 0.080 mmol). Después de 30 min, se agregó (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.018 g, 0.054 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 35, con DMF (0.5 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó

mediante HPLC de fase inversa usando Phenomenex Luna de 30 x 100 mm, 5U (10:90 ACN/H_2O a 90:10 ACN/H_2O, 0.1 % de TFA) (20 % de B de inicio, gradiente de 14 min) para obtener 1-(4-cloro-2-{1-[(9***R***,13***S***)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1***H***-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (11.7 mg, 34%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 616.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 4H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.40 (d, ***J***=7.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.83 (dd, ***J***=12.9, 3.4 Hz, 1H), 2.50 (td, ***J***=6.6, 3.7 Hz, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.90 (dd, ***J***=10.0, 4.7 Hz, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.28 - 1.20 (m, 1H), 1.16 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8.82, pureza = 97%; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 10 nM.

Ejemplo 75

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

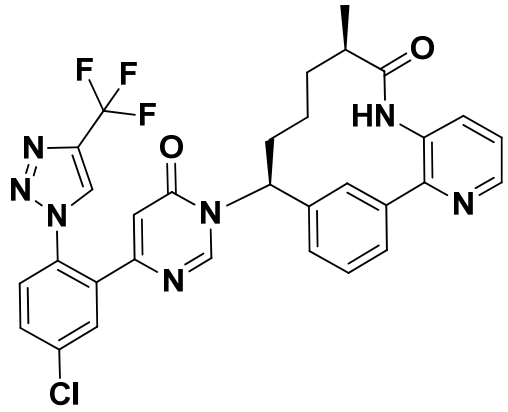


A una solución de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol (0.029 g, 0.084 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 15, en CH_3CN (0.8 ml) se agregaron HATU (0.041 g, 0.109 mmol) y DBU (0.019 ml, 0.126 mmol). Después de 30 min, se agregó (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.028 g, 0.084 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 35, con DMF (0.4 ml). La reacción se agitó 4 h, luego se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa usando Phenomenex Luna de 30 x

100 mm, 5U (10:90 ACN/H_2O a 90:10 ACN/H_2O, 0.1 % de TFA) (20 % de B de inicio, gradiente de 14 min) para obtener (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (18.8 mg, 34%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 659.03 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 6.49 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 5.83 (dd, ***J***=12.9, 3.2 Hz, 1H), 2.50 (ddd, ***J***=10.2, 6.8, 3.4 Hz, 1H), 2.35 (d, ***J***=12.3 Hz, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 1.16 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 9.40 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 15 nM.

Ejemplo 76

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.

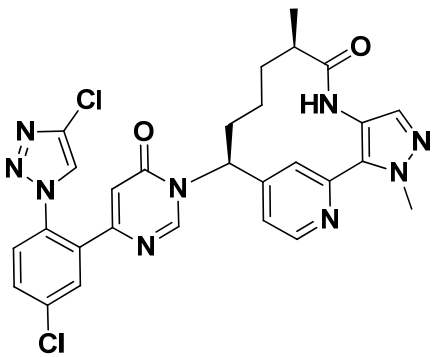


A una solución de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol (0.035 g, 0.102 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 15, en CH_3CN (0.4 ml) se agregaron HATU (0.050 g, 0.132 mmol) y DBU (0.023 ml, 0.152 mmol). Después de 30 min, se agregó (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8-diazatriciclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca -1(19),2(7),3,5,15,17- hexaen-9-ona (0.030 g, 0.102 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 38, con DMF (0.6 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa usando (5:95

ACN/H_2O a 95:5 ACN/H_2O, 0.1 % de TFA) para obtener (10***R***,14***S***)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (8.6 mg, 11.1%). MS (ESI) m/z: 620.08 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 - 8.72 (m, 1H), 8.59 (d, ***J***=4.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.78 - 7.65 (m, 4H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.28 (d, ***J***=7.6 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.88 - 5.72 (m, 1H), 2.49 (br. s., 1H), 2.27 (d, ***J***=10.4 Hz, 1H), 2.10 (d, ***J***=10.1 Hz, 1H), 1.85 (d, ***J***=8.9 Hz, 1H), 1.55 (d, ***J***=9.8 Hz, 2H), 1.28 (br. s., 1H), 1.13 (d, ***J***=6.7 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT = 1.55 min, pureza = 97%; Factor XIa Ki = 1.7 nM, Calicreína plasmática Ki = 130 nM.

Ejemplo 77

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

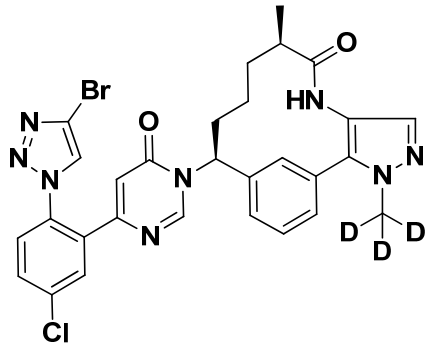


A una solución de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol (0.019 g, 0.060 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, en CH_3CN (0.4 ml) se agregaron HATU (0.030 g, 0.078 mmol) y DBU (0.014 ml, 0.090 mmol). Después de 30 min, se agregó (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 42, con DMF (0.2 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa usando Phenomenex Luna de 30 x 100 mm, 5U (10:90 ACN/H_2O to 90:10 ACN/H_2O, 0.1% de TFA) (20 % de B de inicio, gradiente de 14 min) para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11.9 mg, 27%) como un sólido blancuzco. MS (ESI) m/z: 590.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ d 8.78 - 8.70 (m, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (dd, *J*=5.3, 1.8 Hz, 1H), 6.50 - 6.42 (m, 1H), 5.77 (dd, *J*=12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.41 (dd, *J*=7.5, 4.2 Hz, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.38 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 1.15 (d, *J*=7.0 Hz, 3H). HPLC

analítica (Método A) RT = 7.38 min, pureza = 96%; Factor XIa Ki = 0.2 nM, Calicreína plasmática Ki = 23 nM.

Ejemplo 78

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-Bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

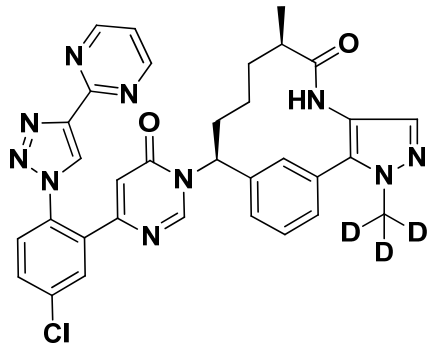


A 6-[2-(4-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]pirimidin-4-ol (0.05 g, 0.142 mmol) y HATU (0.070 g, 0.184 mmol) en un vial pequeño, se agregó DBU (0.032 ml, 0.213 mmol) en CH_3CN (0.8 ml). Después de 30 min, se agregó (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.043 g, 0.142 mmol), preparada como se describió en el intermediario 36, y el vial se enjuagó con DMF (0.2 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa usando Phenomenex Luna de 30 x 100 mm,

5U (10:90 MeOH/H_2O a 90:10 MeOH/H_2O, 0.1% de TFA) (20 % de B de inicio, gradiente de 14 min) para obtener (9***R***,13***S***)-13-{4-[2-(4-bromo-1***H***-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (30 mg, 33%) como un sólido blanco. Este compuesto se usó en la siguiente reacción y una pequeña cantidad (4 mg, sólido blanco después de la liofilización) se aisló mediante LCMS preparativa usando (5:95 AcN/H_2O a 95:5 AcN/H_2O, 10 mM NH_4OAc). MS (ESI) m/z: 638.4 $(M+H)^+$. RMN-^1H (400MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.21 (d, ***J***=7.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.71 (dd, ***J***=12.7, 3.2 Hz, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 1.98 (d, ***J***=12.3 Hz, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 2H), 1.10 (br. s., 1H), 1.03 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT = 1.60 min, pureza = 96%; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 7 nM.

Ejemplo 79

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

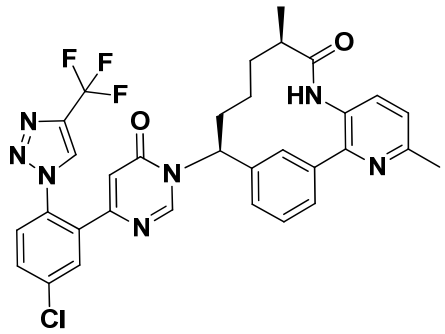


(9R,13S)-13-{4-[2-(4-Bromo-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona 0.014 g, 0.022 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 78, ácido pirimidin-2-ilborónico (2.59 mg, 0.021 mmol) y 2.0 M de Na_2CO_3 acuoso (0.033 ml, 0.066 mmol) se agregaron a dioxano (0.6 ml), y la solución resultante se purgó con un flujo de Ar. Luego se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (1.270 mg, 1.099 µmol), y la mezcla se calentó a 120 °C en un microondas durante 30 min. La reacción se concentró, y el residuo se diluyó con DMF, se filtró y se volvió a concentrar. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa usando (5:95 ACN/H_2O a 95:5 ACN/H_2O, 10 mM NH_4OAc) para obtener

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (2.5 mg, 25%). MS (ESI) m/z: 636.08 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.16 - 9.11 (m, 2H), 9.06 (s, 1H), 8.75 - 8.65 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.37 - 6.30 (m, 1H), 5.69 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.18 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 1.95 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.44 (d, *J*=9.5 Hz, 2H), 1.19 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT = 1.43 min, pureza = 95%; Factor XIa Ki = 1.0 nM, Calicreína plasmática Ki = 150 nM.

Ejemplo 80

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4,10-dimetil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.



80A. Preparación de *N*-[(1S)-1-[3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]

but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

A un matraz de fondo redondo se agregó *N*-[(1*S*)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (2.6 g, 7.97 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano (1.980 g, 8.77 mmol), y KOAc (2.347 g, 23.91 mmol) en dioxano (35 ml). La mezcla se purgó con Ar durante 10 min, luego se agregó aducto de $PdCl_2$(dppf)-DCM (0.325 g, 0.398 mmol), y la reacción se agitó a 90 °C durante 4 h. La reacción se dividió en EtOAc (50 ml) y agua (40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (15 ml), salmuera (30 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener *N*-[(1S)-1-[3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil] but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (2.62 g, 92%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 292.08 $(M+H)^+$.

80B. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[3-(3-amino-6-metilpiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo

N-[(1*S*)-1-[3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil] but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.67 g, 1.865 mmol), 2-bromo-6-metilpiridin-3-amina (0.349 g, 1.865 mmol), y 2.0 M de Na_2CO_3 acuoso (4 ml, 8.00 mmol) se agregaron a dioxano (9 ml) y la solución se purgó con un flujo de Ar durante 10 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.108 g, 0.093 mmol), y la mezcla se irradió en un microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción

se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando DCM y 0-10 % de MeOH como eluyentes para obtener *N*-[(1*S*)-1-[3-(3-amino-6-metilpiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.94 g, 100%, 70% de pureza) como un aceite marrón. MS (ESI) m/z: 354.5 $(M+H)^+$.

80C. Preparación de *N*-[(1S)-1-(3-{6-metil-3-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de *N*-[(1*S*)-1-[3-(3-amino-6-metilpiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.65 g, 1.83 mmol) en EtOAc (0.58 ml), se agregó ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0.239 g, 2.391 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 2, en 0.3 ml de EtOAc. La solución resultante se enfrió a 0 °C, y se agregaron piridina (0.446 ml, 5.52 mmol) y una solución de 50 % de EtOAc de ®T3P (2.189 ml, 3.68 mmol). Después de 3 h, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron ($MgSO_4$). La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando DCM y 0-10% de

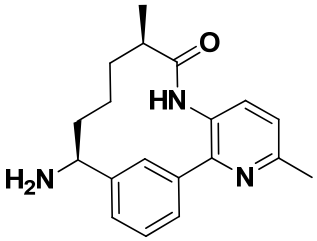
MeOH como eluyentes para obtener *N*-[(1S)-1-(3-{6-Metil-3-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.65 g, 82%) como una espuma de color tostado. MS (ESI) m/z: 436.08 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=1.4 Hz, 2H), 7.17 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.90 - 5.67 (m, 2H), 5.22 - 5.03 (m, 4H), 5.00 - 4.75 (m, 3H), 3.05 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 2.62 (br. s.y m, 4H), 1.50 - 1.39 (m, 9H), 1.28 (d, *J*=7.2 Hz, 3H).

80D. Preparación de *N*-[(10*R*,11E,14*S*)-4,10-dimetil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de *N*-[(1S)-1-(3-{6-metil-3-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.2 g, 0.459 mmol) en DCE desgasificado (20 ml) se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (0.156 g, 0.184 mmol), y la mezcla de reacción resultante se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase normal usando DCM y 0-10 % de MeOH como eluyentes para obtener *N*-[(10*R*,11E,14*S*)-4,10-dimetil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.19g, 100%) como un sólido oscuro. MS (ESI)

m/z: 408.08 $(M+H)^+$.

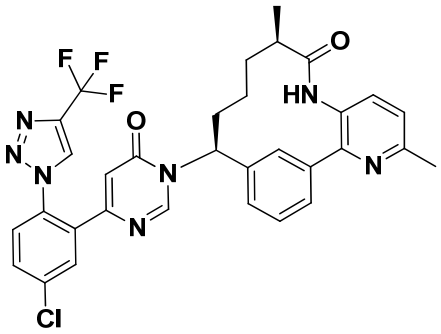
80E. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-Amino-4,10-dimetil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.



N-[(10*R*,11*E*,14*S*)-4,10-dimetil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.187 g, 0.459 mmol) se hidrogenó en EtOH (3 ml) en presencia de PtO_2 a 20-30 psi (1.4-2.1kg/cm^2). Después de 4 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró para obtener un sólido oscuro (MS (ESI) m/z: 410.3 $(M+H)^+$), que luego se desprotegió con HCl 4 N en dioxano (2 ml) y MeOH (2 ml). La sal de HCl resultante se disolvió en DCM/MeOH y se pasó a través de un cartucho básico para obtener (0.16 g , 118 %) de un sólido oscuro crudo que contenía, como componente principal, (10*R*,14*S*)-14-amino-4,10-dimetil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI) m/z: 310.3 $(M+H)^+$.

80F. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-

il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4,10-dimetil-3,8-diaza triciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.

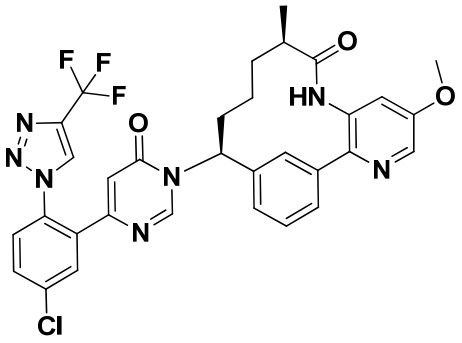


A 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il] fenil}pirimidin-4-ol (0.033 g, 0.097 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 15, y HATU (0.048 g, 0.126 mmol) en un vial pequeño se agregó DBU (0.022 ml, 0.145 mmol) en ACN (0.4 ml). Después de 30 min, se agregó (10R,14S)-14-amino-4,10-dimetil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]non adeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0.033 g, 0.097 mmol) con DMF (0.2 ml). La reacción se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante LCMS preparativa usando (5:95 ACN/H_2O a 95:5 ACN/H_2O, 10 mM de NH_4OAc) para obtener (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4,10-dimetil-3,8-diaza triciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (5.8 mg, 7.7% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 634.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.77 - 7.64 (m, 3H), 7.62 -

7.54 (m, 2H), 7.34 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.86 - 5.73 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (br. s., 1H), 2.26 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 2.11 (br. s., 1H), 1.82 (br. s., 1H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 1H), 1.13 (d, *J*=6.7 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT = 1.54 min, pureza = 97%; Factor XIa Ki = 2.2 nM, Calicreína plasmática Ki = 260 nM.

Ejemplo 81

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-metoxi-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.



81A. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[3-(3-amino-5-metoxipiridin-2-il) fenil] but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

N-[(1*S*)-1-[3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.348 g, 0.969 mmol), 2-bromo-5-metoxipiridin-3-amina (0.197 g, 0.969 mmol) y 2.0 M

de Na_2CO_3 acuoso (422 ml, 4.84 mmol) se agregaron a dioxano (8 ml) y la solución se purgó con un flujo de Ar durante 10 min. Luego se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.056 g, 0.048 mmol), y la mezcla se irradió en microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) se secaron ($MgSO_4$) se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando DCM y 0-10 % de MeOH como eluyentes para obtener ***N***-[(1***S***)-1-[3-(3-amino-5-metoxipiridin-2-il) fenil] but-3-en-1-il]carbamato de ***terc***-butilo (0.391g, 100%) como una espuma de color tostado. MS (ESI) m/z: 370.08 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, ***J***=2.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.45 (t, ***J***=7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 6.62 (d, ***J***=2.5 Hz, 1H), 5.73 (ddt, ***J***=17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.06 (m, 2H), 4.93 (br. s., 1H), 4.81 (br. s., 1H), 3.92 - 3.86 (m, 4H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 1.44 (br. s., 9H).

81B. Preparación de *N*-[(1S)-1-(3-{5-metoxi-3-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il} fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

A ***N***-[(1***S***)-1-[3-(3-amino-5-metoxipiridin-2-il)fenil] but-3-en-1-il]carbamato de ***terc***-butilo (0.358 g, 0.972 mmol) se agregó ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0.126 g, 1.263 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 2, en EtOAc

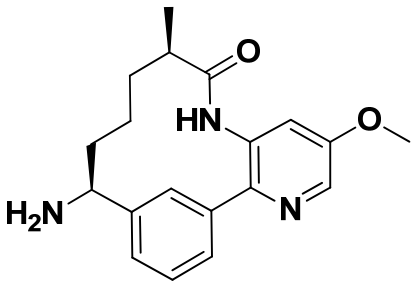
(3 ml). La solución resultante se enfrió a 0 °C, y se agregaron piridina (0.236 ml, 2.91 mmol) y una solución de 50 % de EtOAc de ®T3P (1.157 ml, 1.943 mmol). La reacción se dividió en $NaHCO_3$ saturado (10 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando heptanos y EtOAc como eluyentes para obtener ***N***-[(1S)-1-(3-{5-metoxi-3-[(2***R***)-2-metilbut-3-enamido]piridin-2-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.347g, 79%) como una espuma blanca. MS (ESI) m/z: 452.08 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, ***J***=2.8 Hz, 1H), 8.16 (d, ***J***=2.8 Hz, 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.37 (dt, ***J***=7.5, 1.9 Hz, 2H), 5.86 - 5.65 (m, 2H), 5.19 - 5.07 (m, 4H), 4.93 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 1H), 3.93 (s, 3H), 3.07 (quin, ***J***=7.3 Hz, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 9H), 1.32 - 1.29 (m, 3H).

81C. Preparación de *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-metoxi-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo.

Una solución de ***N***-[(1S)-1-(3-{5-metoxi-3-[(2***R***)-2-metilbut-3-enamido] piridin-2-il} fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.189 g, 0.419

mmol) en DCE desgasificado (20 ml) en presencia de catalizador de Grubbs de segunda generación (0.107 g, 0.126 mmol) se calentó a 120 °C durante 30 min en a microondas. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía de fase normal usando DCM y 0–10 % de MeOH como eluyentes para obtener *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-metoxi-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.17g, 96 %) como un aceite marrón oscuro. MS (ESI) m/z: 424.1 $(M+H)^+$.

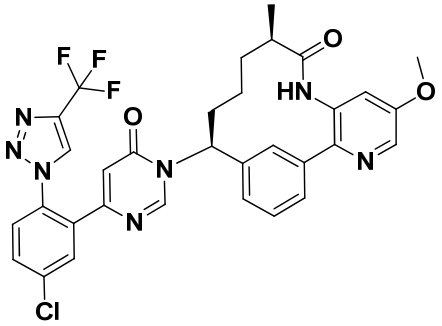
81D. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-amino-5-metoxi-10-metil-3,8-diazatriciclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.



N-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-metoxi-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.177 g, 0.418 mmol) se hidrogenó en EtOH (3 ml) en presencia de PtO_2 (20 mg) durante 8 h. El lodo espeso resultante se filtró a través de Celite® y se enjuagó con DCM, MeOH y EtOH para obtener 0.121 g de un sólido oscuro. MS (ESI) m/z: 426.4 $(M+H)^+$. La desprotección se

realizó con HCl 4 N en dioxano (2 ml) en MeOH (4 ml) durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se absorbió en DCM/MeOH y se filtró a través de un cartucho básico para obtener (10*R*,14*S*)-14-amino-5-metoxi-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona como un sólido oscuro (0.108g, 79%). MS (ESI) m/z: 326.4 $(M+H)^+$.

81E. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-metoxi-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.



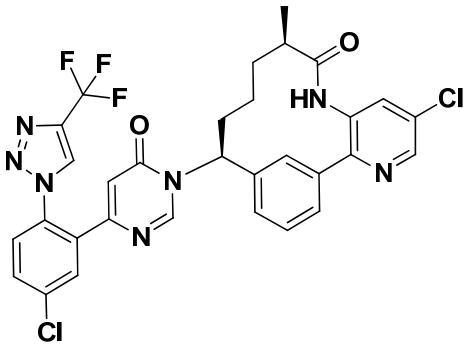
A 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.032 g, 0.092 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 15, y HATU (0.046 g, 0.120 mmol) en un vial pequeño se agregó DBU (0.021 ml, 0.138 mmol) en ACN (0.4 ml). Después de 30 min, se agregó (10*R*,14*S*)-14-amino-5-metoxi-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-

9-ona (0.030 g, 0.092 mmol) se agregó con DMF (0.4 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó dos veces mediante HPLC de fase inversa usando Phenomenex Luna de 30 x 100 mm, 5U (10:90 ACN/H_2O a 90:10 ACN/H_2O, 0.1 % de TFA) (20 % de B de inicio, gradiente de 14 min) para obtener (10***R***,14***S***)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5-metoxi-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (3.7 mg, 4.8%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 650.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 8.39 (d, ***J***=2.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.29 (d, ***J***=7.9 Hz, 1H), 6.47 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 5.81 (dd, ***J***=13.0, 3.5 Hz, 1H), 4.03 - 4.01 (m, 3H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 2H), 1.33 (d, ***J***=9.7 Hz, 1H), 1.15 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8.44, pureza = 93%; Factor XIa Ki = 22 nM, Calicreína plasmática Ki = 950 nM.

Ejemplo 82

Preparación de (10*R*,14*S*)-5-cloro-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8-

diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.



82A. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[3-(3-amino-5-cloropiridin-2-il) fenil] but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo.

N-[(1*S*)-1-[3-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.339 g, 0.944 mmol), 2-bromo-5-cloropiridin-3-amina (0.196 g, 0.944 mmol), y 2.0 M de Na_2CO_3 acuoso (2.36 ml, 4.72 mmol) se agregaron a dioxano (8 ml), y la solución resultante se purgó con un flujo de Ar durante 10 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.055 g, 0.047 mmol), y la mezcla se irradió en microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na_2SO_4) se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando DCM y 0–10 % de MeOH como eluyentes para obtener *N*-[(1*S*)-1-[3-(3-amino-5-cloropiridin-2-il) fenil] but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo (0.375 g, 106 %) como

una espuma de color tostado. MS (ESI) m/z: 374.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.34 (d, ***J***=7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, ***J***=1.9 Hz, 1H), 5.72 (ddt, ***J***=17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 2H), 4.93 (br. s., 1H), 4.81 (br. s., 1H), 3.94 (br. s., 2H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 1.43 (br. s., 9H)

82B. Preparación de *N*-[(1S)-1-(3-{5-cloro-3-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido] piridin -2-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

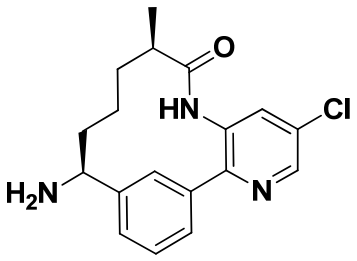
A ***N***-[(1S)-1-[3-(3-amino-5-cloropiridin-2-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.358 g, 0.958 mmol) se agregó ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0.125 g, 1.245 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 2, en 3 ml de EtOAc, y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Luego se agregaron piridina (0.232 ml, 2.87 mmol) y una solución de 50 % de EtOAc de ®T3P (1.140 ml, 1.915 mmol). Después de 4 h, la reacción se dividió con saturado $NaHCO_3$ (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando heptanos y EtOAc como eluyentes para obtener ***N***-[(1S)-1-(3-{5-cloro-3-[(2***R***)-2-metilbut-3-enamido] piridin-2-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.31

g, 71 %) como una espuma blanca. MS (ESI) ***m/z***: 456.08 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 8.38 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 5.82 - 5.66 (m, 2H), 5.21 - 5.11 (m, 2H), 5.11 - 5.06 (m, 2H), 4.93 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 1H), 3.08 (quin, ***J***=7.2 Hz, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 2H), 1.46 - 1.41 (m, 9H), 1.30 (d, ***J***=7.2 Hz, 3H).

82C. Preparación de *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-cloro-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il] carbamato de *terc*-butilo.

Una solución de catalizador de Grubbs de segunda generación (0.107 g, 0.126 mmol) y *N*-[(1S)-1-(3-{5-cloro-3-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]piridin -2-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.191 g, 0.419 mmol) en DCE desgasificado (20 ml) se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La mezcla de reacción se concentró, y el material crudo se purificó directamente mediante cromatografía de fase normal usando DCM y 0-10 % de MeOH como eluyentes para obtener *N*-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-cloro-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.17 g, 95%) como un aceite marrón oscuro. MS (ESI) m/z: 428.2 $(M+H)^+$.

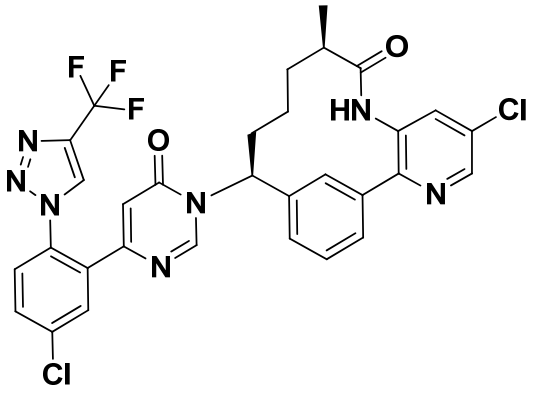
82D. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-Amino-5-cloro-10-metil-3,8-diazatriciclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.



N-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-cloro-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.17 g, 0.397 mmol) se hidrogenó en EtOH (3 ml) en presencia de PtO_2 (20 mg) durante 8 h. MS (ESI) m/z: 430.3 $(M+H)^+$. El lodo espeso se filtró a través de Celite® y se enjuagó con DCM/MeOH/EtOH para obtener 0.169 g de un sólido oscuro. La desprotección se realizó con HCl 4 N en dioxano (2 ml) y MeOH (2 ml) durante 4 h. Después de este tiempo, la solución se concentró, y el residuo se absorbió en DCM/MeOH y se pasó a través de un cartucho básico para obtener (10*R*,14*S*)-14-amino-5-cloro-10-metil-3,8- diazatriciclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona como un producto crudo (0.159g, 121%) que se usó "en el estado en que se encontraba". MS (ESI) m/z: 330.08 $(M+H)^+$.

82E. Preparación de (10*R*,14*S*)-5-cloro-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-

triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.

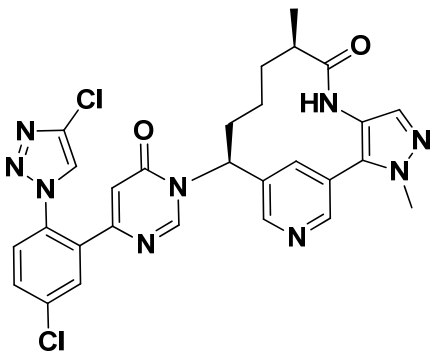


A HATU (0.045 g, 0.118 mmol) y 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}piri midin-4-ol (0.031 g, 0.091 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 15, en un vial pequeño se agregó DBU (0.021 ml, 0.136 mmol) en CH_3CN (0.4 ml). Después de 30 min, se agregó N-[(10*R*,11*E*,14*S*)-5-cloro-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.030 g, 0.091 mmol) con DMF (0.4 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró, y el residuo concentrado se purificó dos veces mediante HPLC de fase inversa usando Phenomenex Luna de 30 x 100 mm, 5U (10:90 ACN/H_2O to 90:10 ACN/H_2O, 0.1% de TFA) (20 % de B de inicio, gradiente de 14 min) para obtener (10*R*,14*S*)-5-cloro-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-tr

iazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (3.0 mg, 4.2% de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS (ESI) m/z: 654.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 8.67 - 8.62 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 3H), 7.79 - 7.67 (m, 3H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.29 (d, ***J***=7.9 Hz, 1H), 6.47 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 5.82 (dd, ***J***=12.9, 3.6 Hz, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 1H), 2.11 (d, ***J***=9.7 Hz, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.55 (d, ***J***=9.0 Hz, 2H), 1.33 (d, ***J***=9.7 Hz, 1H), 1.15 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 9.88 min, pureza = 98%; Factor XIa Ki = 3.5 nM, Calicreína plasmática Ki = 240 nM.

Ejemplo 83

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



83A. Preparación de

_N_-[(1_S_)-1-[5-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il] but-3-en-1-il]carbamato de _terc_-butilo.

A una solución de _N_-[(1_S_)-1-(5-bromopiridin-3-il)but-3-en-1-il] carbamato de _terc_-butilo (1.0 g, 3.06 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 26, en dioxano (10 ml) se agregaron 1-metil-4-nitro-1_H_-pirazol (0.427 g, 3.36 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0.164 g, 0.458 mmol), K_2CO_3 (1.267 g, 9.17 mmol) y ácido piválico (0.106 ml, 0.917 mmol). La mezcla de reacción se purgó con Ar. Se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.069 g, 0.306 mmol), y la solución se agitó a 100 °C. Después de 4 h, la reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando heptanos y EtOAc como eluyentes para obtener _N_-[(1_S_)-1-[5-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]but-3-en-1-il]carbamato de _terc_-butilo (0.85 g, 74%) como una espuma blanca. MS (ESI) _m/z_: 374.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, _J_=1.9 Hz, 1H), 8.57 (d, _J_=1.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.72 (t, _J_=1.9 Hz, 1H), 5.73 (ddt, _J_=17.1, 10.2, 7.2 Hz, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 2H), 4.99 (br. s., 1H), 4.93 - 4.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.75 - 2.52 (m, 2H), 1.43 (br. s., 9H).

83B. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[5-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il]but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de *N*-[(1*S*)-1-[5-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il) piridin-3-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.85g, 2.276) en acetona (60 ml) / agua (15 ml) a 0 °C, se agregaron NH_4Cl (0.609 g, 11.38 mmol) y Zn (1.488 g, 22.76 mmol). Se retiró el baño de hielo, y la reacción se agitó 18 h. La reacción se filtró a través de papel y se dividió en agua (20 ml) y EtOAc (75 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron ($MgSO_4$) se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener *N*-[(1*S*)-1-[5-(4-amino-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.64 g, 65% de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 344.5 $(M+H)^+$.

83C. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(5-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il}piridin-3-il)but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de *N*-[(1*S*)-1-(5-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il}

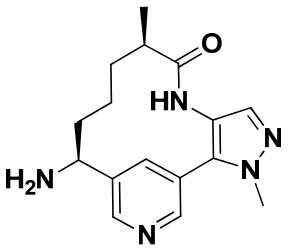
piridin-3-il) but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.5 g, 1.45 mmol) en EtOAc (4 ml) se agregó una solución de ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (0.189 g, 1.893 mmol), preparado como se describió en el intermediario 2, en 0.3 ml de EtOAc. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se agregaron piridina (0.353 ml, 4.37 mmol) y una solución de 50 % de EtOAc de ®T3P (1.733 ml, 2.91 mmol). Después de 3 h, la reacción se dividió en $NaHCO_3$ saturado (15 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando DCM y 0–10 % de MeOH como eluyentes para obtener *N*-[(1*S*)-1-(5-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il}piridin-3-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.48 g, 77% de rendimiento) como un sólido rosa. MS (ESI) *m/z*: 426.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.51 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (t, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.95 (br. s., 1H), 5.91 (ddd, *J*=17.2, 10.0, 8.0 Hz, 1H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 5.25 - 5.13 (m, 4H), 4.95 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 1H), 3.85 - 3.77 (m, 3H), 3.10 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.68 - 2.51 (m, 2H), 1.50 - 1.37 (m, 9H), 1.37 - 1.29 (m, 3H).

83D. Preparación de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3

.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de *N*-[(1*S*)-1-(5-{1-metil-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il} piridin -3-il)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.153 g, 0.36 mmol) en DCM (90 ml), se agregó pTsOH H_2O (0.075 g, 0.396 mmol), y la mezcla se desgasificó durante 10 min, luego se calentó a 40 °C durante 1 h. Se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (0.122 g, 0.144 mmol), y la reacción se calentó a 40 °C durante 24 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (15 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando DCM y MeOH como eluyentes para obtener *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3 .1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 14%) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z: 398.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.52 (br. s., 1H), 5.78 - 5.65 (m, 1H), 5.14 (br. s., 1H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 3.97 (s, 3H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.06 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 4H), 1.46 (br. s., 9H), 1.30 - 1.23 (m, 3H)

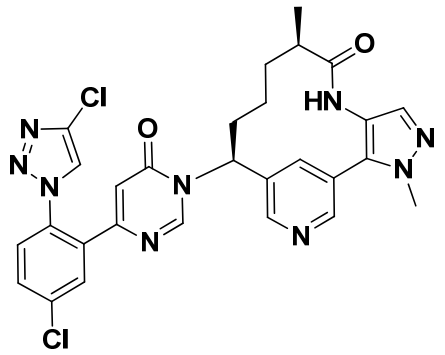
83E. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,16-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,16-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca -1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 0.050 mmol) se hidrogenó en EtOH (3 ml) en presencia de PtO_2 (4 mg) a 55 psi. Después de 4 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró para obtener 16 mg de un sólido oscuro (MS (ESI) m/z: 400.08 $(M+H)^+$, que luego se desprotegió con HCl 4 N en dioxano (1 ml) y MeOH (1 ml). Después de 3 h, la mezcla se concentró, y la sal de HCI resultante se disolvió en DCM/MeOH y se pasó a través de un cartucho básico para obtener (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,16-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg , 100%) como un sólido oscuro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

83F. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-

oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

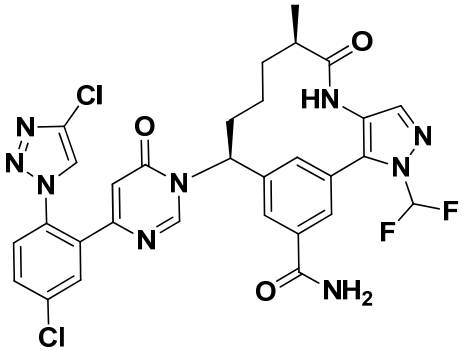


A 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0.015 g, 0.050 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 15, y HATU (0.025 g, 0.065 mmol) en un vial pequeño, se agregó DBU (0.011 ml, 0.075 mmol) en CH_3CN (0.4 ml). Después de 30 min, se agregó (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.015 g, 0.050 mmol) con DMF (0.2 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa usando Phenomenex Luna de 30 x 100 mm, 5U (10:90 ACN/H_2O a 90:10 ACN/H_2O, 0.1% de TFA) (20 % de B de inicio, gradiente de 14 min) para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,16-tetraazatrici

clo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4.1 mg, 11%) como un sólido blancuzco. MS (ESI) m/z: 590.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.83 (d, ***J***=1.8 Hz, 1H), 8.64 (d, ***J***=2.0 Hz, 1H), 8.42 - 8.34 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 6.49 - 6.42 (m, 1H), 5.79 (dd, ***J***=13.0, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.56 - 2.45 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.89 (br. s., 1H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.23 - 1.14 (m, 3H), 1.10 (br. s., 1H). HPLC analítica (Método A) RT = 6.29 min, pureza = 98%; Factor XIa Ki = 0.2 nM, Calicreína plasmática Ki = 43 nM.

Ejemplo 84

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carboxamida.



84A. Preparación de 3-bromo-5-[(1*E*)-{[(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinil]

imino}metil]benzamida.

A 3-formilbenzonitrilo (3.49 g, 26.6 mmol) en H_2SO_4 conc. (12 ml) calentado a 60 °C, se agregó NBS (5.68 g, 31.9 mmol) en 3 porciones. La reacción se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó y se vertió en agua helada. El producto se filtró y se secó. El producto crudo recolectado se usó "en el estado en que se encontraba" en la siguiente etapa. El material crudo se combinó con (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.382 g, 11.40 mmol), Cs_2CO_3 (5.57 g, 17.10 mmol) en DCM (57.0 ml), y se agitó 18 h. La reacción se espesó hasta convertirse en un gel, se diluyó con DCM y se retomó la agitación durante 3 h. La reacción se dividió en salmuera (40 ml) y DCM (50 ml). El gel insoluble se filtró. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando heptanos y EtOAc como eluyentes para obtener 3-bromo-5-[(1*E*)-{[(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinil] imino}metil]benzamida (3.3 g). RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.26 (s, 2H), 7.68 (br. s., 1H), 1.20 (s, 9H).

84B. Preparación de 3-bromo-5-[(1*S*)-1-{[(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}but-3-en-1-il]benzamida

A 3-bromo-5-[(1*E*)-{[(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]

benzamida (3.3 g, 9.96 mmol) en THF (75 ml) se agregó In (1.716 g, 14.94 mmol) y 3-bromoprop-1-eno (1.30 ml, 14.94 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 72 h, la reacción se convirtió en una suspensión gris, y la LCMS mostró que no estaba completa. Se agregaron 4 g adicionales de In y 2.6 ml de 3-bromoprop-1-eno. Después de un semana más, la reacción se filtró, y el filtrado se concentró para obtener 4 g de 3-bromo-5-[(1*S*)-1-{[(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}but-3-en-1-il]benzamida cruda. MS (ESI) m/z: 373-375.1 $(M+H)^+$.

84C. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-carbamoilfenil)but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo.

A 3-bromo-5-[(1*S*)-1-{[(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}but-3-en-1-il]benzamida (3.7 g, 9.91 mmol) en (1:1) dioxano/MeOH (50 ml) se agregaron 15 ml de HCl conc. La reacción se agitó durante 24 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregaron TEA (8.29 ml, 59.5 mmol) y BOC_2O (2.301 ml, 9.91 mmol). Se agregó una cantidad adicional de NaOH 1 N para garantizar que la reacción fuera básica. Después de 24 h, la reacción espesa se filtró, lo que produjo un sólido gomoso. El sólido gomoso y el filtrado se combinaron y se dividieron en agua (100 ml) y EtOAc (150 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener *N*-[(1*S*)-1-(3-bromo-5-carbamoilfenil)but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo (0.92 g, 25%). MS (ESI) m/z: 311-313.3 (M+H-tbutil)$^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.56 (t, *J*=1.5 Hz, 1H), 6.66 (br. s., 1H), 6.40 (br. s., 1H), 5.74 - 5.59 (m, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 2.57 - 2.45 (m, 3H), 1.49 - 1.34 (m, 9H).

84D. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-{3-carbamoil-5-[1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de (1-(3-bromo-5-carbamoilfenil)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0.2 g, 0.542 mmol) en dioxano (3 ml) se agregaron 1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol (0.106 g, 0.650 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0.029 g, 0.081 mmol), K_2CO_3 (0.225 g, 1.625 mmol) y ácido piválico (0.019 ml, 0.162 mmol). La reacción se purgó con Ar. Después, se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.012 g, 0.054 mmol), y la reacción se calentó a 100 °C. Después de 18 h, la reacción se dividió con agua (20 ml) y EtOAc (20 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml),

se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando heptanos y EtOAc como eluyentes para obtener *N*-[(1*S*)-1-{3-carbamoil-5-[1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.177 g, 72.4%) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z: 450.1 $(M-H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.16 - 6.82 (m, 1H), 6.07 (br. s., 1H), 5.75 - 5.55 (m, 2H), 5.20 - 5.08 (m, 2H), 4.96 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 1H), 2.62 - 2.46 (m, 2H), 1.40 (d, *J*=7.2 Hz, 9H).

84E. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-{3-carbamoil-5-[1-(difluorometil)-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo.

A *N*-[(1*S*)-1-{3-carbamoil-5-[1-(difluorometil)-4-nitro-1*H*-pirazol-5-il]fenil} but-3-en-1-il] carbamato de *terc*-butilo (0.177 g, 0.392 mmol) en acetona (40 ml) / agua (12 ml) enfriado a 0 °C, se agregaron NH_4Cl (0.105 g, 1.960 mmol) y Zn (0.256 g, 3.92 mmol). Después de 18 h a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de papel, y el filtrado se dividió con agua (20 ml) y EtOAc (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se

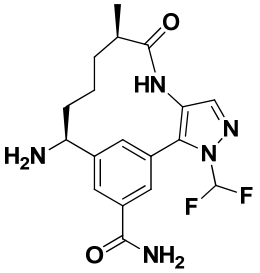
concentraron. Al aceite amarillo crudo en EtOAc (3 ml) a 0 °C, se agregaron ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0.051 g, 0.510 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 2, piridina (0.095 ml, 1.176 mmol) y una solución de 50 % de ®T3P en EtOAc (0.233 ml, 0.784 mmol). Después de 24 h, la reacción se dividió en $NaHCO_3$ saturado (10 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener *N*-[(1*S*)-1-{3-carbamoil-5-[1-(difluorometil)-4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.113 g, 57%) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z: 448.3 $(M+H-tbutilo)^+$.

84F. Preparación de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-16-carbamoil-3-(difluorometil)-9-metil -8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de *N*-[(1*S*)-1-{3-carbamoil-5-[1-(difluorometil)-4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1*H*-pirazol-5-il]fenil}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.113 g, 0.224 mmol) en DCE desgasificado (11 ml), se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación

(0.08 g, 0.094 mmol), y la solución resultante se calentó a 120 °C durante 30 min en un microondas. La reacción purificada directamente mediante cromatografía de fase normal usando DCM y 0-10 % de MeOH como eluyentes produjo *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-16-carbamoil-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (33 mg, 31%) como un sólido de color tostado. MS (ESI) m/z: 420.2 $(M+H-tbutilo)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.73 (ddd, *J*=15.2, 10.5, 4.7 Hz, 1H), 4.65 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, J=15.2, 9.2 Hz, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.70 (dt, *J*=12.1, 3.5 Hz, 1H), 2.03 (q, *J*=11.4 Hz, 1H), 1.46 (br. s., 9H), 1.08 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).

84G. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carboxamida.

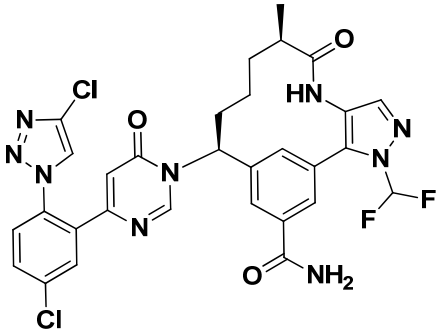


N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-16-carbamoil-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbama

to de *terc*-butilo (0.033 g, 0.069 mmol) se hidrogenó en EtOH (1 ml) en presencia de PtO_2 (5 mg). Después de 4 h, la reacción se filtró a través de un filtro de 0.45 µM para obtener 0.022 g de un sólido de color tostado. MS (ESI) m/z: 422.3 $(M+H-tbutilo)^+$. El Intermediario se desprotegió en MeOH (1 ml) con HCl 4 N en dioxano (0.5 ml). Después de 3 h, la reacción se concentró. El residuo se absorbió en DCM/MeOH y se pasó a través de un cartucho básico y se concentró para obtener

(9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaene-16-carboxamida (22mg, 84%) como un sólido marrón. MS (ESI) m/z: 378.2$(M+H)^+$.

84H. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carboxamida.



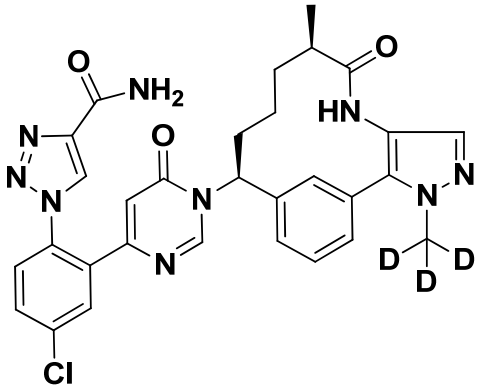
A

6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0.018 g, 0.058 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, y HATU (0.029 g, 0.076 mmol) en un vial pequeño se agregó DBU (0.013 ml, 0.087 mmol) en ACN (0.4 ml). Después de 30 min, se agregó (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carboxamida (0.022g, 0.058 mmol) con DMF (0.2 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa usando Phenomenex Luna de 30 x 100 mm, 5U (10:90 ACN/H_2O a 90:10 ACN/H_2O, 0.1% de TFA) (20 % de B de inicio, gradiente de 14 min) para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaene-16-carboxamida (10 mg, 25%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 668.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 2H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 6.47 - 6.40 (m, 1H), 5.84 (dd, *J*=12.9, 3.4 Hz, 1H), 2.52 (ddd, *J*=10.0, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.67 - 1.47 (m, 2H), 1.22 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.16 (d, *J*=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 7.39 min, pureza = 98%; Factor XIa Ki = 0.1

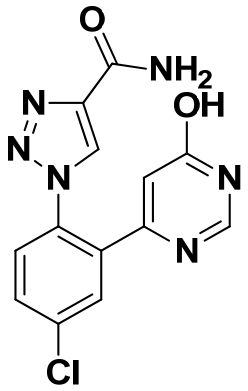
nM, Calicreína plasmática Ki = 18 nM.

Ejemplo 85

Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



85A. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



A una suspensión de

1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (60 mg, 0.18 mmol) en ACN (1 ml) se agregó TMSI (12 µl, 0.88 mmol). La solución se calentó luego a 70 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en una solución de $Na_2S_2O_3$ al 10 %. El sólido amarillo insoluble que se formó se filtró y se lavó con agua para obtener 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida cruda (30 mg, 41.8 % de rendimiento). MS(ESI) ***m/z:*** 317.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 6.39 (s, 1H).

85B. Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6- oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

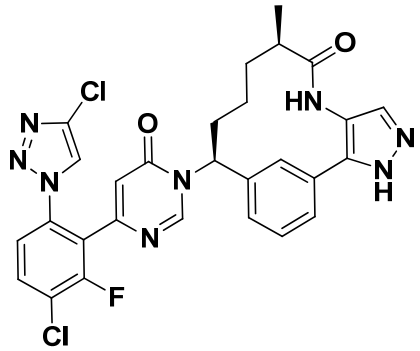
A 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (0.004 g, 0.013 mmol) y HATU (6.24 mg, 0.016 mmol) en un vial pequeño se agregó DBU (2.86 µl, 0.019 mmol) en CH_3CN (0.8 ml). Después de 30 min, se agregó (9R,13S)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca- 1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona sólida (0.038 g, 0.013 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 16 (se enjuagó con 0.2 ml DMF). La reacción se

agitó 18 h. Luego, se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa usando (5:95 ACN/H_2O a 95:5 ACN/H_2O, 10 mM NH_4OAc) para obtener

1-(4-cloro-2-{1-[(9***R***,13***S***)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1***H***-1,2,3-triazol-4-carboxamida (3.1 mg, 38% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 601.08 $(M+H)^+$. RMN-^1H (500MHz, CD_3OD) δ 8.47 - 8.41 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.19 (d, ***J***=7.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.28 (m, 1H), 5.69 (d, ***J***=9.6 Hz, 1H), 4.45 (br. s., 1H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.15 - 1.10 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 3H). HPLC analítica (Método C) RT = 1.31 min, pureza = 95%; Factor XIa Ki = 0.3 nM, Calicreína plasmática Ki = 60 nM.

Ejemplo 86

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2- fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



86A. Preparación de 4-nitro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-pirazol.

A una solución de 4-nitro-1*H*-pirazol (5.1 g, 45.1 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C, se agregó *N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanamina (19.32 ml, 90 mmol) y luego se agregó por goteo SEM-Cl (12 ml, 67.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener 4-nitro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-pirazol (4.6 g, 43% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z: 244

$(M-H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3Cl) δ 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 1.01 - 0.90 (m, 2H), 0.04 - 0.00 (m, 9H)

86B. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-nitro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de *N*-[(1*S*)-1-(3-bromofenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.4 g, 1.226 mmol) en DMF (3.07 ml) se agregaron di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0.066 g, 0.184 mmol) 4-nitro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-pirazol (0.298 g, 1.226 mmol), K_2CO_3 (0.508 g, 3.68 mmol) y ácido piválico (0.043 ml, 0.368 mmol). La reacción se purgó con Ar durante 10 min, luego se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.028 g, 0.123 mmol) y la reacción se calentó a 115 °C durante 3 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc / agua y se filtró a través de papel para retirar el Pd. El filtrado se extrajo (2 x 20 ml) con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml), salmuera (15 ml) y se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-nitro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.315 g, 53%) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z: 487.3 $(M-H)^+$.

RMN-^{1}H (500MHz, CD_3Cl) δ 8.23 (s, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 4H), 5.69 (ddt, ***J***=17.1, 10.1, 7.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.17 - 5.10 (m, 2H), 4.90 (br. s., 1H), 4.81 (br. s., 1H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 2.55 (br. s., 2H), 1.48 (br. s., 9H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.07 - 0.02 (m, 9H).

86C. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

N-[(1*S*)-1-[3-(4-nitro-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-pirazol-5-il) fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.315 g, 0.645 mmol) se disolvió en acetona (40 ml) / agua (12 ml), se enfrió a 0 °C, y se agregaron NH_4Cl (0.172 g, 3.22 mmol) y Zn (0.421 g, 6.45 mmol). El baño de hielo se retiró. Después de 3 h, la reacción se dividió con agua (20 ml) y EtOAc (75 ml) y se filtró a través de papel. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener *N*-[(1*S*)-1-[3-(4-amino-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-pirazol-5-il)fenil]but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.269 g, 91%) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z: 459.5 $(M-H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 - 7.42 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 5.72 (ddt, ***J***=17.0, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.33 -

5.26 (m, 2H), 5.18 - 5.07 (m, 2H), 4.95 (br. s., 1H), 4.81 (br. s., 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.03 (br. s., 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 9H), 0.97 - 0.88 (m, 2H), 0.04 -0.03 (m, 9H).

86D. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-(3-{4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1-{[2-(trimetilsilil) etoxi]metil}-1*H*-pirazol-5-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo.

A *N*-[(1S)-1-[3-(4-amino-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-pirazol-5-il) fenil] but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.269 g, 0.586 mmol) en EtOAc (1 ml) se agregó ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0.076 g, 0.762 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 2, en 1 ml de EtOAc, y la solución se enfrió a 0 °C. A la mezcla de reacción se agregó piridina (0.142 ml, 1.759 mmol) y solución de 50 % de ®T3P en EtOAc (0.698 ml, 1.173 mmol). Después de 1 h, la reacción se dividió en $NaHCO_3$ saturado (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener *N*-[(1*S*)-1-(3-{4-[(2R)-2-metilbut-3-enamido]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-pirazol-5-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de

terc-butilo (0.241 g, 76%) como un aceite rosa. MS (ESI) m/z: 541.6 $(M-H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.18 (br. s., 1H), 5.92 (ddd, *J*=17.2, 10.1, 7.9 Hz, 1H), 5.81 - 5.65 (m, 1H), 5.37 - 5.30 (m, 2H), 5.25 - 5.10 (m, 4H), 4.93 (br. s., 1H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.12 (quin, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.63 - 2.49 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 9H), 1.35 - 1.31 (m, 3H), 1.00 - 0.90 (m, 2H), 0.03 - 0.02 (m, 9H).

86E. Preparación de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

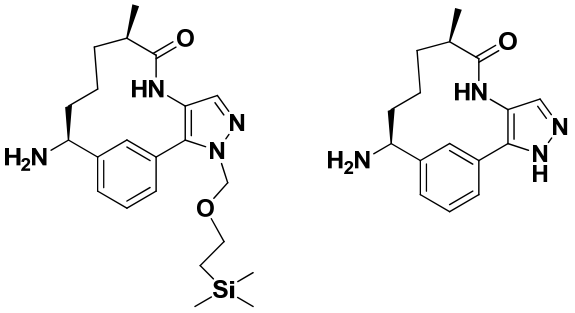
A una solución de *N*-[(1*S*)-1-(3-{4-[(2*R*)-2-metilbut-3-enamido]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1*H*-pirazol-5-il}fenil)but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.241 g, 0.446 mmol) en DCM (55 ml), purgada con Ar durante 15 min. Se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (0.151 g, 0.178 mmol) y la reacción se calentó a 40 °C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando DCM y 0–10 % de MeOH y luego, nuevamente con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-

hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.224 g, 98%) como un sólido oscuro. MS (ESI) m/z: 513.5 $(M+H)^+$.

86F. Preparación de *N*-[(9*R*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

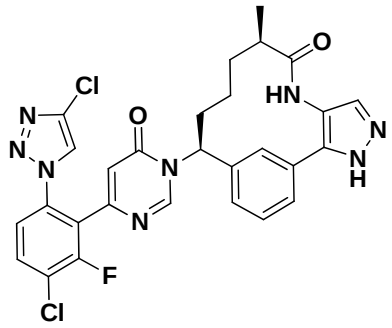
N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.16 g, 0.312 mmol) se hidrogenó a 55 psi (3.86kg/cm^2) en EtOH (4 ml), en presencia de PtO_2 (7.09 mg, 0.031 mmol). Después de 3 h, la reacción se filtró a través de Celite® y se concentró para obtener el producto deseado *N*-[(9*R*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.15g, 93%) como un sólido gris. MS (ESI) m/z: 515.5 $(M+H)^+$.

86G. y 86H. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi] metil}-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona y (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



N-[(9R,13S)-9-metil-8-oxo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil} -3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.15 g, 0.291 mmol) se calentó en agua (10 ml) en un microondas durante 30 min a 150 °C. El agua se decantó de un material alquitranado y se liofilizó para obtener 29 mg de una mezcla protegida por (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi] metil}-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (MS (ESI) m/z: 415.5 $(M+H)^+$) y (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona MS (ESI) m/z: 285.5 $(M+H)^+$ (29 mg) que se usaron en la siguiente etapa "en el estado en que se encontraban".

86I. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

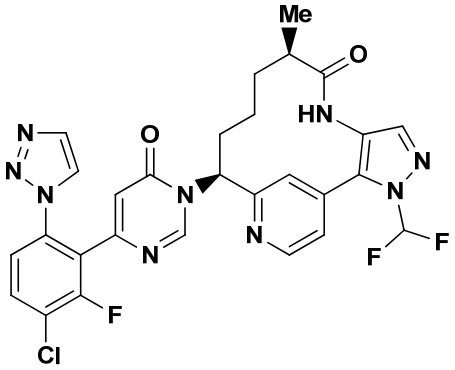


A 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (0.015 g, 0.046 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 10 y HATU (0.023 g, 0.059 mmol) en un vial pequeño se agregó DBU (10.34 µl, 0.069 mmol) en CH_3CN (0.8 ml). Después de 30 min, se agregó la mezcla de (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona y (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6), 4,14,16-pentaen-8-ona (13 mg) en DMF (0.8 ml), y la reacción se agitó durante 24 h. La reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa usando Phenomenex Luna de 30 x 100 mm, 5U (10:90 MeOH/H_2O a

90:10 MeOH/H_2O, 0.1 % de TFA) (25 % B de inicio, gradiente de 14 min) para obtener (9***R***,13***S***)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1***H***-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (2 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 593.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.10 (d, ***J***=7.5 Hz, 1H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 5.93 - 5.86 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.29 (d, ***J***=11.4 Hz, 1H), 2.11 (d, ***J***=10.3 Hz, 1H), 1.98 (br. s., 1H), 1.65 (d, ***J***=5.9 Hz, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.40 (br. s., 1H), 1.15 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 7.38 min, pureza = 90%; Factor XIa Ki = 1.8 nM, Calicreína plasmática Ki = 90 nM.

Ejemplo 87.

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

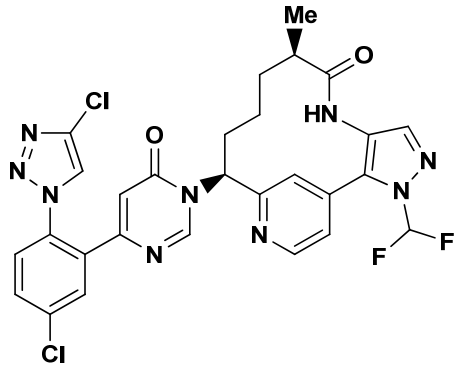


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.034 g, 0.116 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 7, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.039 g, 0.116 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 30 para obtener trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-

6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. MS(ESI) *m/z:* 610.2 $[M+H]^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.43 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=8.5, 7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 5.75 - 5.65 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 8H), 1.32 - 1.22 (m, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 1H), 0.67 (d, *J*=7.2 Hz, 3H). HPLC analítica (método A): RT = 7.59 min, pureza = 97.5%; Factor XIa Ki = 0.22 nM, Calicreína plasmática Ki = 42 nM.

Ejemplo 88

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

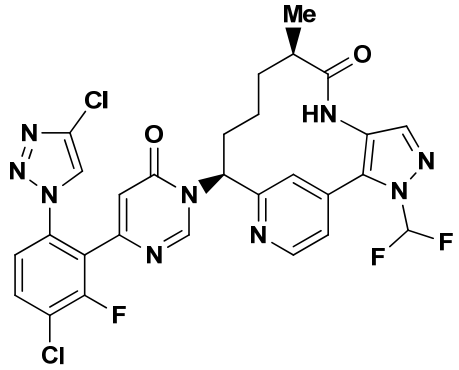


Trifluoroacetato (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-

1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.019 g, 0.062 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.021 g, 0.062 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 30 para obtener trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. MS(ESI) ***m/z:*** 626.2 $[M+H]^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.91 - 8.83 (m, 1H), 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, ***J***=2.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (t, ***J***=58 Hz, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 6.36 (d, ***J***=0.8 Hz, 1H), 6.06 - 5.95 (m, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 0.99 (d, ***J***=6.9 Hz, 3H). HPLC analítica (método A): RT = 8.87 min, pureza = 99.7%; Factor XIa Ki = 0.12 nM, Calicreína plasmática Ki = 30 nM.

Ejemplo 89

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona; trifluoroacetato.

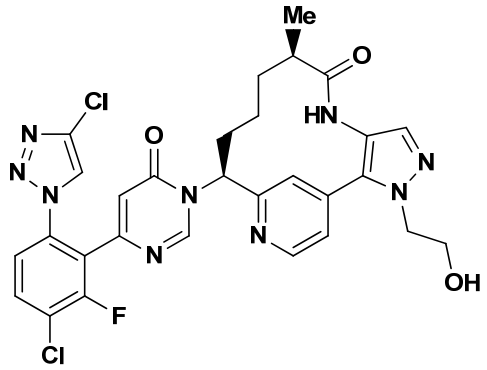


(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0.025 g, 0.063 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 10 y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.021 g, 0.063 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 30 para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-

[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato. MS(ESI) ***m/z:*** 644.3 $[M+H]^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.92 - 8.84 (m, 1H), 8.80 - 8.72 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.66 (t, *J*=58 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=1.5 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.07 - 5.97 (m, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.65 - 1.42 (m, 2H), 1.00 (d, *J*=7.0 Hz, 3H). HPLC analítica (método A): RT = 8.36 min, pureza = 98.8%; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 11 nM.

Ejemplo 90

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



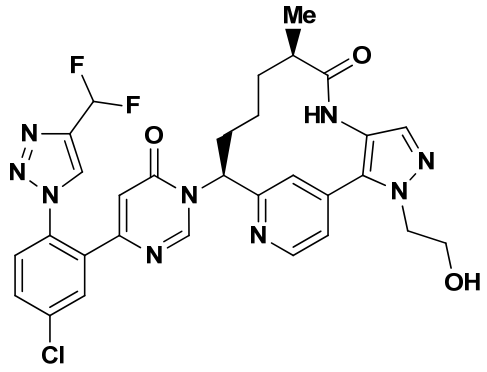
Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-

1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0.054 g, 0.167 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 10 y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.055 g, 0.167 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 40. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener mono trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. (45 mg, 34% de rendimiento) como un sólido de color tostado. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.36 - 8.32 (m, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 6.00 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.33 (m, 1H), 4.13 - 3.86 (m, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 2.71 (td, *J*=6.8, 3.1 Hz, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 1H), 1.68 - 1.40 (m, 2H), 1.03 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 0.75 (br. s., 1H).

MS(ESI) ***m/z***: 638.5 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.32 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 0.34 nM, Calicreína plasmática Ki = 28 nM.

Ejemplo 91

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

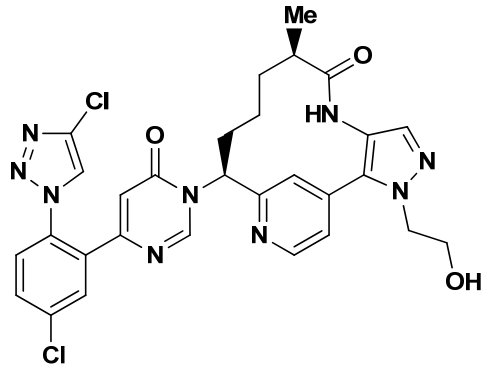


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.049 g, 0.152 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 16, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatric

iclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.050 g, 0.152 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 40. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (32 mg, 27% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.69 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 7.87 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.61 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.16 - 6.80 (m, 1H), 6.34 (d, ***J***=0.4 Hz, 1H), 5.95 (dd, ***J***=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 2H), 4.09 - 3.87 (m, 2H), 2.67 (td, ***J***=6.8, 3.0 Hz, 1H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.65 - 1.34 (m, 2H), 1.00 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.70 (br. s., 1H). MS(ESI) ***m/z***: 636.5 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.32 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 2.8 nM, Calicreína plasmática Ki = 220 nM.

Ejemplo 92

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

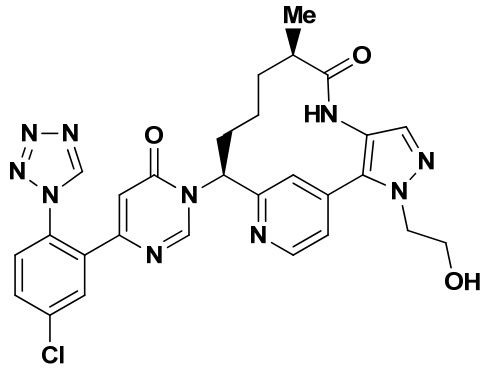


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.042 g, 0.137 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.045 g, 0.137 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 40. El producto crudo se purificó mediante HPLC

preparativa para obtener (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1***H***-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (65 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.73 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 1H), 7.88 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.37 (d, ***J***=0.4 Hz, 1H), 5.96 (dd, ***J***=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 2H), 4.09 - 3.91 (m, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.69 (td, ***J***=6.8, 3.0 Hz, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.66 - 1.40 (m, 2H), 1.02 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 1H). MS(ESI) ***m/z***: 620.5 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.29 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 1.3 nM, Calicreína plasmática Ki = 130 nM.

Ejemplo 93

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

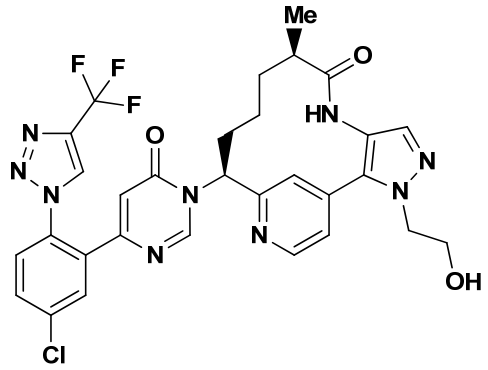


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.037 g, 0.137 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 20, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.045 g, 0.137 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 40. El producto crudo se purificó mediante HPLC

preparativa para obtener (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(1***H***-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (52 mg, 52% de rendimiento) como un sólido blanco pálido. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.42 (s, 1H), 8.68 (d, ***J***=5.1 Hz, 2H), 7.88 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.67 (d, ***J***=8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.93 (d, ***J***=8.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 2H), 4.08 - 3.88 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.66 (d, ***J***=7.0 Hz, 1H), 2.24 (t, ***J***=13.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.88 (m, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 1H), 1.41 (br. s., 1H), 0.98 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.67 (br. s., 1H). MS(ESI) ***m/z***: 587.5 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 6.40 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 0.65 nM, Calicreína plasmática Ki = 45 nM.

Ejemplo 94.

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

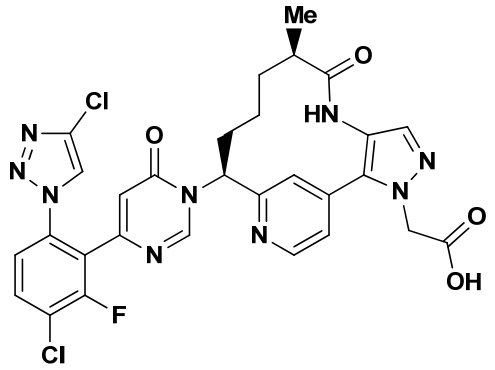


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (47 mg, 0.137 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 15 y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.045 g, 0.137 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 40. El producto crudo se purificó mediante HPLC

preparativa para obtener (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (67 mg, 61% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.68 - 8.61 (m, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.93 (dd, *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 4.03 - 3.86 (m, 2H), 2.65 (dt, *J*=6.8, 3.3 Hz, 1H), 2.33 - 2.15 (m, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 2H), 1.64 - 1.48 (m, 1H), 1.41 (td, *J*=10.0, 5.2 Hz, 1H), 1.01 - 0.93 (m, 3H), 0.66 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 654.5 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 8.10 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 1.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 130 nM.

Ejemplo 95

Preparación de trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético.



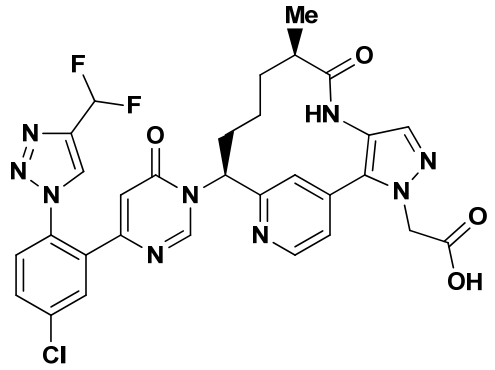
Una solución de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.034 g, 0.053 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 90, en acetona (2 ml) se enfrió a 0 °C. A esta mezcla enfriada luego se agregó solución de reactivo de Jones 2.86 M (0.037 ml, 0.107 mmol), y la mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente durante un período de 2 h. La mezcla de reacción luego se inactivó con 0.5 ml de IPA y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa purificación para obtener trifluoroacetato del ácido 2-

[(9***R***,13***S***)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1***H***-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético (8 mg, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.74 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.87 (dd, ***J***=8.6, 7.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.04 (dd, ***J***=12.3, 4.2 Hz, 1H), 5.27 - 5.06 (m, 2H), 2.72 (dt, ***J***=6.7, 3.4 Hz, 1H), 2.30 (t, ***J***=12.7 Hz, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.69 - 1.41 (m, 2H), 1.03 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 1H). MS(ESI) ***m/z***: 652.2 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.45 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 0.11 nM, Calicreína plasmática Ki = 12 nM.

Ejemplo 96

Preparación de trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético.

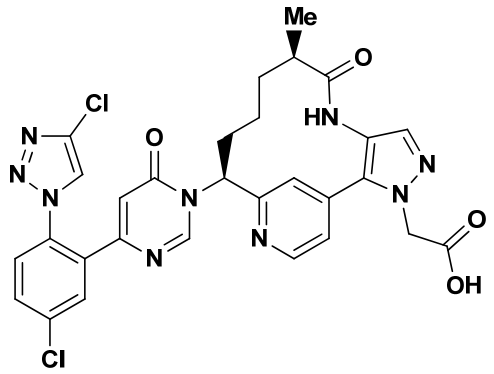


Ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 95, usando mono trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.024 g, 0.038 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 91, para obtener mono trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-

(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético (6 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (dd, *J*=5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.19 - 6.86 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.03 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 5.27 - 5.06 (m, 2H), 2.72 (dt, *J*=6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.68 - 1.40 (m, 2H), 1.03 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 650.3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.52 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 0.65 nM, Calicreína plasmática Ki = 78 nM.

Ejemplo 97

Preparación de trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético.

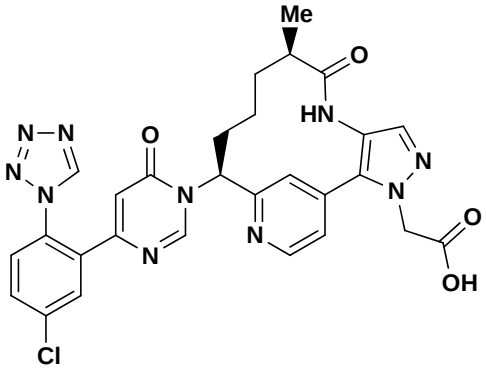


Trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 95, usando (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato (0.038 g, 0.061 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 92, para obtener trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15 tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético (8 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.73 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (dd, ***J***=5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.03 (dd, ***J***=12.5, 4.0 Hz, 1H), 5.27 - 5.04 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.14 - 1.97 (m, 2H), 1.69 - 1.42 (m, 2H), 1.03 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 1H). MS(ESI) ***m/z***: 634.3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.49 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 0.38 nM, Calicreína plasmática Ki = 52 nM.

Ejemplo 98.

Preparación de trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético.

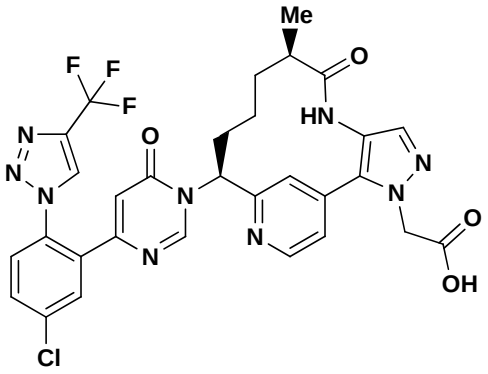


Trifluoroacetato del ácido 2-[(9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-

(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 95, usando trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.020 g, 0.034 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 93, para obtener trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético (5.1 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.45 (s, 1H), 8.80 - 8.68 (m, 2H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (dd, *J*=5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.01 (dd, *J*=12.5, 4.0 Hz, 1H), 5.28 - 5.05 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 2H), 1.66 - 1.39 (m, 2H), 1.03 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.72 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 601.3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 6.62 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 0.16 nM, Calicreína plasmática Ki = 20 nM.

Ejemplo 99

Preparación de trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético.

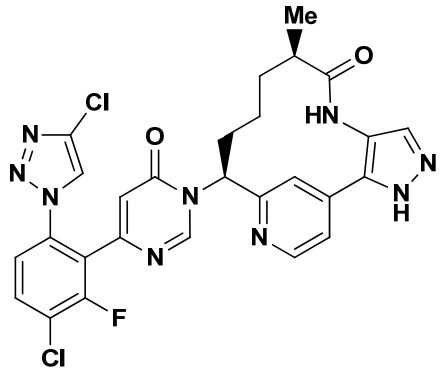


Trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 95, usando trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(2-hidroxietil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.038 g, 0.058 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 94, para obtener mono trifluoroacetato del ácido 2-[(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-

(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-il]acético (7.5 mg, 16% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 - 8.68 (m, 1H), 7.92 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (dd, *J*=5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.03 (dd, *J*=12.4, 4.1 Hz, 1H), 5.26 - 5.06 (m, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.67 - 1.40 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 668.3 $[M+H]^+$; Factor XIa Ki = 0.29 nM, Calicreína plasmática Ki = 52 nM.

Ejemplo 100

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



100A. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-

1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0.027 g, 0.083 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 10 y N-[(9*R*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de bencilo (0.034 g, 0.081 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 41 para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10 mg, 14% de rendimiento) como un sólido blanco pálido. MS(ESI) *m/z*: 723.5 $[M+H]^+$.

100B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-

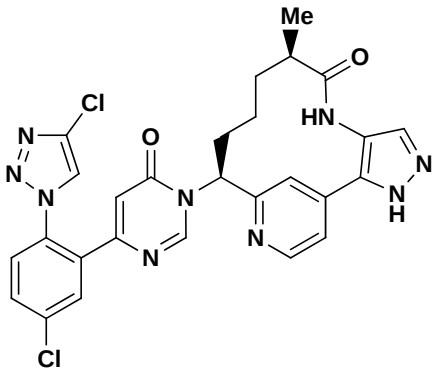
[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

A una solución de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10 mg, 0.014 mmol), en DCM (0.8 ml) se agregó TFA (0.2 ml, 2.60 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción luego se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener mono trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4.8 mg, 46% de rendimiento) como un sólido rosa pálido. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.74 - 8.59 (m, 2H), 8.42 - 8.30 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (dd, *J*=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.07 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.90 - 2.74 (m, 1H), 2.44 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 1H), 1.11 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.00 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 594.5

$[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.11 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 1.6 nM, Calicreína plasmática Ki = 85 nM.

Ejemplo 101

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



101A. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.034 g, 0.110 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, y N-[(9*R*,13*S*)-9-metil-8-oxo-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de bencilo (0.046 g, 0.110 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 41, para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (12 mg, 14% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS(ESI) *m/z*: 706.5 $[M+H]^+$.

101B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

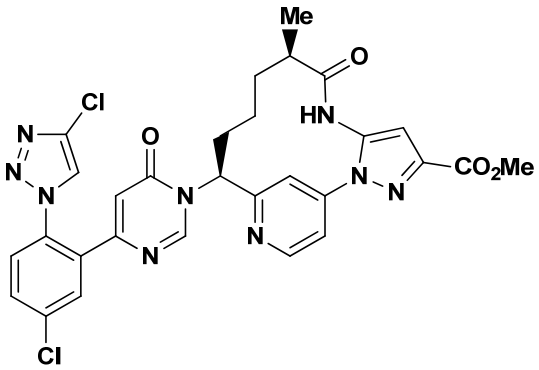
A una solución de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (12 mg, 0.017 mmol) en DCM (0.8 ml) se agregó TFA (0.2 ml, 2.60 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción luego se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1***H***-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (5.3 mg, 43% de rendimiento) como un sólido rosa pálido. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.72 - 8.57 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.11 - 5.95 (m, 1H), 2.81 (td, ***J***=6.8, 3.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 1H), 1.11 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 1.01 (br. s., 1H). MS(ESI) ***m/z***: 576.4 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 6.98 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 4.2 nM, Calicreína plasmática Ki = 300 nM.

Ejemplo 102

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo,

trifluoroacetato.



102A. Preparación de (1-(4-hydrazinilpiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo.

Un vial con un tapón superior de teflón se cargó con una solución de (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-terc-butilo (2 g, 7.0 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 23, e hidrazina 35 % acuosa (10 ml, 111 mmol, 15.75 equiv) en EtOH (10 ml). La solución se calentó mediante un bloque de aluminio configurado a 115 °C durante 18 h. La reacción se concentró para obtener un aceite rosa. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice de fase normal para obtener (1-(4-hidrazinilpiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-terc-butilo (1.67 g, 85% de rendimiento) como una espuma amarilla. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.57 (dd, *J*=5.5, 2.4 Hz, 1H), 5.79 - 5.54 (m, 3H), 5.14 - 4.99 (m, 2H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 2.59 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 9H). MS (ESI) *m/z*: 279.2 $(M+H)^+$.

102B. Preparación de 5-amino-1-(2-(1-((*terc*-

butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de (*S*)-etilo.

(*Z*)-1-ciano-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-2-olato de sodio (0.29 g, 1.8 mmol) se suspendió en una solución de (1-(4-hydrazinilpiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-terc-butilo (0.50 g, 1.8 mmol) en EtOH (15 ml). Se agregó TFA (0.4 ml, 5.39 mmol, 3 equiv) por goteo, y el sólido se disolvió lentamente al calentarse a 80 °C. Se continuó agitando a 80 °C durante 2 h, luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción luego se concentró hasta obtener un aceite, y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con amortiguador de fosfato pH = 7, se separó, y la capa orgánica se concentró para obtener un aceite. La purificación del aceite crudo mediante cromatografía de gel de sílice de fase normal produjo 5-amino-1-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de (*S*)-etilo (0.7 g, 97% de rendimiento) como un aceite espeso incoloro transparente. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 - 8.67 (m, 1H), 7.64 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J*=5.4, 2.1 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.79 - 5.66 (m, 1H), 5.56 - 5.42 (m, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 3H), 4.93 - 4.82 (m, 1H), 4.44 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.03 (br. s., 2H), 2.66 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.45 - 1.41 (t, *J*=7.1 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: 402.2 $(M+H)^+$.

102C. Preparación de 1-(2-((*S*)-1-((*terc*-

butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-5-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo.

A un matraz de fondo redondo de 250 ml, de 3 cuellos, purgado con N_2 se agregó una solución de 5-amino-1-(2-(1-((terc-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de (*S*)-etilo (1.75 g, 4.36 mmol) y EtOAc (15 ml). La solución se enfrió a -10 °C y se agregaron ácido (*R*)-2-metilbut-3-enoico (436 mg, 4.36 mmol), como se preparó en el Intermediario 2, piridina (0.705 ml, 8.72 mmol) y ®T3P (3.89 ml, 6.54 mmol). El baño de enfriamiento se retiró, y la solución se calentó a temperatura ambiente y luego se agitó durante 20 h. Se agregaron agua (20 ml) y EtOAc (20 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH produjo 1-(2-((*S*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-5-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (1.81 g, 86% de rendimiento) como un sólido espumoso blanco. MS(ESI) *m/z*: 484.5 $[M+H]^+$.

102D. Preparación de (10*E*,13*S*)-13-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,10,14,16-

hexaen-4-carboxilato de etilo.

A un matraz de fondo redondo de 250 ml, de 3 cuellos, purgado con N_2, se agregó una solución de 1-(2-((*S*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)-5-((*R*)-2-metilbut-3-enamido)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (1.81 g, 3.74 mmol) y CH_3SO_3H (0.23 ml, 3.56 mmol) en DCM (30 ml). La solución resultante se calentó a 40 °C. La solución se roció con Ar durante 15 min. Catalizador de Grubbs de segunda generación (253 mg, 0.298 mmol) disuelto en DCM (10 ml) se agregó por goteo durante un período de 10 min a 40 °C. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se retiró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH para obtener (10*E*,13*S*)-13-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,10,14,16-hexaen-4-carboxilato de etilo (670 mg, 39% de rendimiento) como un sólido gris. MS(ESI) *m/z*: 556.5 $[M+H]^+$.

102E. Preparación de (13*S*)-13-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de etilo.

Se agregó Pd sobre carbón (0.16 g, 0.147 mmol) a un matraz de hidrogenación Parr® de 250 ml que contenía una

solución de (10*E*,13*S*)-13-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,10,14,16-hexaen-4-carboxilato de etilo (670 mg, 1.471 mmol) en EtOH (15 ml). El matraz se purgó con N_2 y se presurizó a 55 psi (3.86kg/cm^2) de H_2 y se agitó durante la noche. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró para obtener (13*S*)-13-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de etilo (500 mg, 70% de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS(ESI) *m/z*: 458.4 $[M+H]^+$.

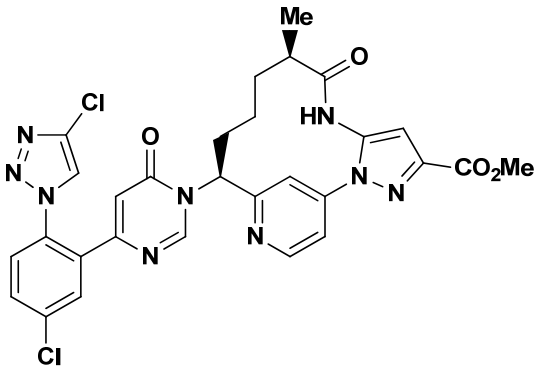
102F. (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de etilo, bis clorhidrato.

A una solución de (13*S*)-13-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de etilo (500 mg, 1.093 mmol) en MeOH (5 ml) se agregó HCl 4 M en dioxano (5 ml, 20.0 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción luego se concentró para obtener (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de etilo, bis clorhidrato (380 mg, 97% de rendimiento, mezcla de ésteres de metilo y etilo) como un

sólido amarillo pálido. Adicionalmente, también se observó la formación de (9***R***,13***S***)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo, bis clorhidrato debido a la transesterificación de etiléster a metiléster, ya que se usó MeOH como solvente. La mezcla de (9***R***,13***S***)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de etilo, bis clorhidrato y (9***R***,13***S***)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo, bis clorhidrato se disolvieron en MeOH (4 ml) para obtener una solución transparente, marrón pálido. La solución se agregó a un Cartucho de resina Agilent StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP previamente enjuagado. La filtración por gravedad, que se eluyó con MeOH, produjo un filtrado transparente, levemente amarillo. La concentración produjo (9***R***,13***S***)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de etilo (MS(ESI) ***m/z***: 330.5 $[M+H]^+$) y (9***R***,13***S***)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo (295 mg, 97 %) carboxilato (MS(ESI) ***m/z***: 344.3 $[M+H]^+$) mezcla como un sólido marrón pálido.

102G. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-

il}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo, trifluoroacetato.



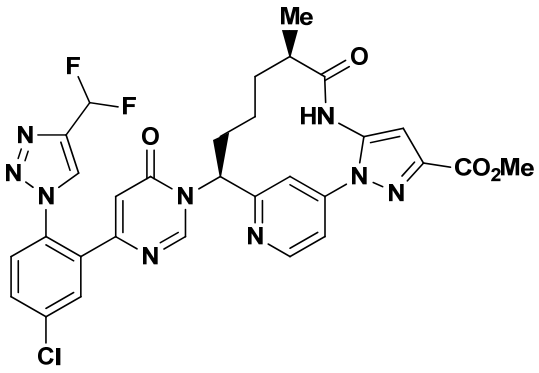
(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo, mono trifluoroacetato se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, usando 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.035 g, 0.115 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9 y la mezcla de (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de etilo y (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo (0.041 g, 0.115 mmol) para obtener una mezcla de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo y (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1***H***-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de etilo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener el (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1***H***-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo, mono trifluoroacetato deseado (7 mg, 8% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.74 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.82 (d, ***J***=1.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.12 (dd, ***J***=12.4, 5.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.84 (br. s., 1H), 2.34 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 1.80 - 1.48 (m, 2H), 0.98 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.45 (br. s., 1H). MS(ESI) ***m/z***: 634.3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 9.07 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 11 nM, Calicreína plasmática Ki = 360 nM.

Ejemplo 103

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo, trifluoroacetato.



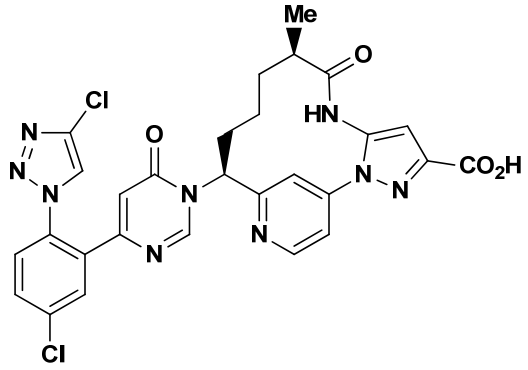
(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo, trifluoroacetato se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Intermediario 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.037 g, 0.115 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 16, y la mezcla de (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de etilo y (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo (0.041 g, 0.115 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 102F, para obtener una mezcla de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo y (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de etilo, que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para obtener el (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de metilo, trifluoroacetato (7 mg, 8% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.75 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 8.59 - 8.55 (m, 1H), 7.93 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, ***J***=2.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.64 (dd, ***J***=5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.19 - 6.88 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (dd, ***J***=12.5, 5.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.85 (d, ***J***=6.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.13 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 1.77 - 1.51 (m, 2H), 1.01 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.45 (d, ***J***=13.6 Hz, 1H). MS(ESI) ***m/z***: 650.3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 8.98 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 6.5 nM, Calicreína plasmática Ki = 200 nM.

Ejemplo 104

Preparación de ácido (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-

1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxílico, trifluoroacetato.

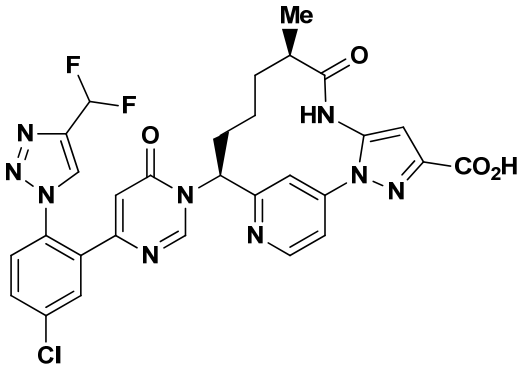


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de etilo (0.035 g, 0.054 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 102, se hidrolizó usando solución de LiOH 2 M (0,08 ml, 0,162 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se neutralizó usando HCl 1 N y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ácido (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxílico, trifluoroacetato (20 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blanco.

RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.76 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, ***J***=2.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.40 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 6.15 (dd, ***J***=12.4, 5.0 Hz, 1H), 2.88 (d, ***J***=8.8 Hz, 1H), 2.38 - 2.15 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.52 (m, 2H), 1.01 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.48 (br. s., 1H). MS(ESI) ***m/z***: 620.3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.96 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 1.7 nM, Calicreína plasmática Ki = 470 nM.

Ejemplo 105

Preparación de trifluoroacetato del ácido (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxílico.



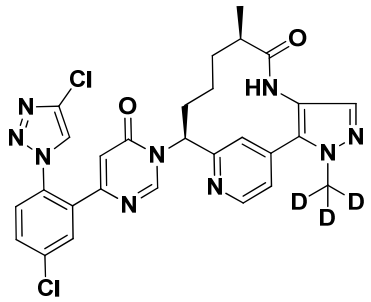
(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-

1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxilato de etilo (0.035 g, 0.053 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 103, se hidrolizó usando LiOH 2 M (0.079 ml, 0.158 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se neutralizó usando HCl 1 N y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener trifluoroacetato del ácido (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-8-oxo-2,3,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),3,5,14,16-pentaen-4-carboxílico (10 mg, 24% de rendimiento) como un sólido blanco. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.75 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 8.60 - 8.55 (m, 1H), 7.93 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, ***J***=1.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.20 - 6.89 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (dd, ***J***=12.5, 4.8 Hz, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.34 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.52 (m, 2H), 1.01 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.46 (d, ***J***=10.1 Hz, 1H). MS(ESI) ***m/z***: 636.3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.97 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 0.92 nM, Calicreína plasmática Ki = 470 nM.

Ejemplo 106

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

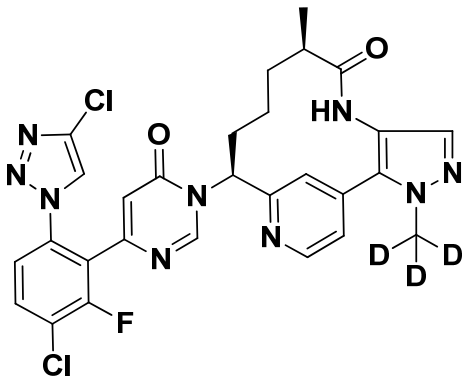


A un vial (4 ml) que contenía una suspensión 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.028 g, 0.089 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, en ACN (1 ml) se agregaron HATU (0.044 g, 0.116 mmol) y DBU (0.020 ml, 0.134 mmol). Después de 20 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.027 g, 0.089 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 33, en DMF (1.0 ml) se agregó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna Phenomenex Luna AXIA C18 5u 30 x 100 mm, Solvente A: 20 % de ACN – 80 % de H_20- 0.1 % de TFA; Solvente B: 80 % de ACN – 20 % de H_20- 0.1 % de TFA) para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (19 mg, 28.6%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 593.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ

8.84 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.01 (dd, J=12.5, 4.0 Hz, 1H), 2.73 (td, J=6.6, 3.0 Hz, 1H), 2.32 (ddt, J=12.8, 8.6, 4.4 Hz, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.55 min, pureza = 99.0%; Factor XIa Ki = 0.27 nM, Calicreína plasmática Ki = 27 nM.

Ejemplo 107

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

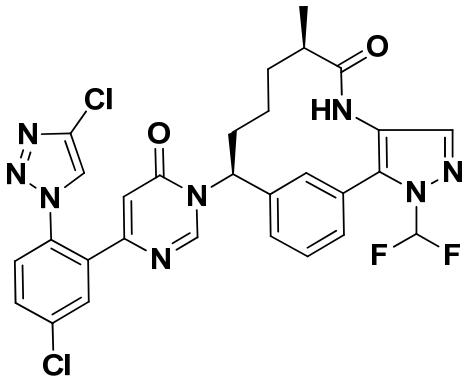


A un vial (4 ml) que contenía una suspensión de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol bromhidrato (0.034 g, 0.083 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 10, en ACN (1

ml), se agregaron HATU (0.041 g, 0.107 mmol) y DBU (0.034 ml, 0.223 mmol). Después de 30 min, se agregó (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.027 g, 0.089 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 33, en DMF (1.0 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna Phenomenex Luna AXIA C18 de 30 x 100 mm, 5u, Solvente A: 20% de ACN - 80% H_2O- 0.1% de TFA; Solvente B: 80% de ACN - 20% $H_2$0- 0.1% de TFA) para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (20.3 mg, 32.2%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 611.2 $(M+H)^+$ y 613.1 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.78 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.03 (dd, J=12.7, 4.1 Hz, 1H), 2.74 (td, J=6.6, 3.1 Hz, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H), 1.05 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.78 - 0.70 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.66 min, pureza = 96.8%; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 8 nM.

Ejemplo 108

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

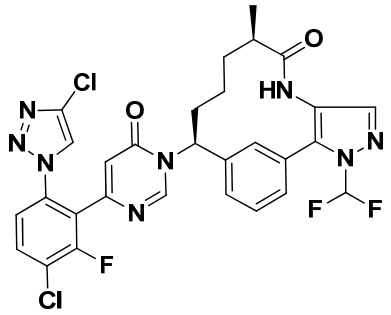


A un vial (4 ml) que contenía una suspensión de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.023 g, 0.075 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, en ACN (1 ml) se agregaron HATU (0.037 g, 0.097 mmol) y DBU (0.017 ml, 0.112 mmol). Después de 30 min, se agregó a temperatura ambiente (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.025 g, 0.075 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 35, en DMF (1.0 ml). Después de agitar durante la noche, la mezcla cruda se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna Phenomenex Luna AXIA C18 de 30 x 100 mm, 5u,

Solvente A: 20% de ACN - 80% de H_2O- 0.1% de TFA; Solvente B: 80% de ACN - 20% de H_2O- 0.1% de TFA) para obtener (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11 mg, 22.4%) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 625.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.01 (dd, J=12.5, 4.0 Hz, 1H), 2.73 (td, J=6.6, 3.0 Hz, 1H), 2.32 (ddt, J=12.8, 8.6, 4.4 Hz, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.71 (br. s., 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 10.12 min, pureza = 98.0%; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 16 nM.

Ejemplo 109

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

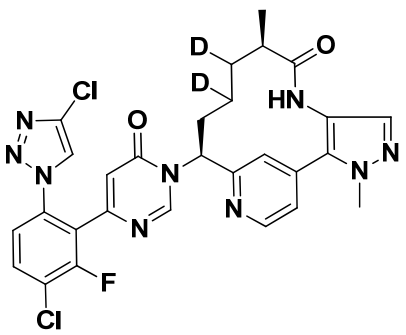


A un vial (4 ml) que contenía una suspensión de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (0.020 g, 0.060 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 10, en ACN (1 ml), se agregaron HATU (0.030 g, 0.107 mmol) y DBU (0.014 ml, 0.090 mmol). Después de 30 min, se agregó a temperatura ambiente (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.020 g, 0.060 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 35, en DMF (1.0 ml). Después de 2 h, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna Phenomenex Luna AXIA C18 de 30 x 100 mm, 5u, Solvente A: 20% de ACN - 80% de H_20- 0.1% de TFA; Solvente B: 80% de ACN - 20% H_20- 0.1% de TFA) para obtener

(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (7.5 mg, 19.1%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 643.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 3H), 7.67 - 7.49 (m, 4H), 7.41 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.85 (dd, J=12.9, 3.2 Hz, 1H), 2.53 (td, J=6.8, 3.2 Hz, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.29 - 1.15 (m, 4H). HPLC analítica (Método A): RT = 10.18 min, pureza = 98.5%; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 5 nM.

Ejemplo 110

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



110A. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (165 mg, 0.415 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 32E, en CD_3OD (7 ml), en N_2 se agregó Pd sobre carbón (44.2 mg, 0.042 mmol), y la solución resultante se purgó y se volvió a llenar con N_2, luego se purgó y se volvió a llenar con D_2 (3 veces). La solución se agitó a temperatura ambiente a 50 psi (3.51kg/cm^2) de D_2 durante 29 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y luego mediante un filtro de jeringa. El filtrado se concentró hasta secarse y se secó adicionalmente al vacío para obtener N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo como un sólido marrón claro. MS (ESI) *m/z*: 402.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 4.77 (dd, J=11.0, 5.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 1.94 (br. s., 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.54 (t, J=5.8 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.94 (d, J=6.8 Hz, 3H).

110B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Se agregó CF_3COOD (0.230 ml, 2.99 mmol) a una solución de N-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.040 g, 0.100 mmol) en CD_2Cl_2 (1 ml, 15.67 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en MeOH y se convirtió en base libre pasándolo a través de dos cartuchos de $NaHCO_3$ de resina unidos consecutivos (StratoSpheres™ SPE; 500 mg, carga de 0.90 mmol) y se concentró. (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, se usó en la siguiente reacción "en el estado en que se encontraba". MS (ESI) *m/z*: 302.2 $(M+H)^+$.

110C. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

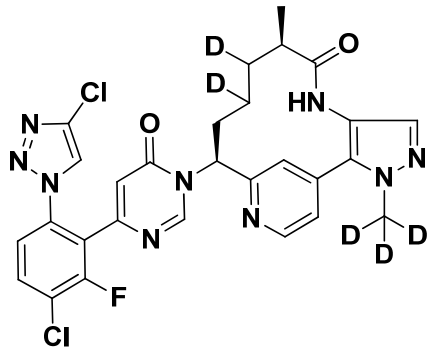
A un vial (4 ml) que contenía una suspensión de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (0.027 g, 0.083 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 10, en ACN (1 ml) se

agregaron HATU (0.041 g, 0.108 mmol) y DBU (0.019 ml, 0.124 mmol). Después de 30 min, se agregó a temperatura ambiente (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil(10,11-$^{2}H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, en DMF (1.0 ml). Después de 2 h, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna Phenomenex Luna AXIA C18 de 30 x 100 mm, 5u, Solvente A: 20% de ACN - 80% de $H_2$0- 0.1% de TFA; Solvente B: 80% de ACN - 20% de $H_2$0- 0.1% de TFA) para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil(10,11-$^{2}H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (22 mg, 35.9%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 610.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.77 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.88 (dd, J=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.02 (dd, J=12.8, 4.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.72 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.61 (t, J=6.3 Hz, 1H), 1.47 (d, J=3.7 Hz, 1H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.94 min, pureza = 99.3%; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 8 nM.

Ejemplo 111

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-

1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



111A. Preparación de N-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo(10,11-$^2H_2$)3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

A N-[(9R,10E,13S)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (153 mg, 0.382 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 33E, en CD_3OD (7 ml), en nitrógeno se agregó Pd sobre carbón (0.0382 mmol), la solución resultante se purgó y se volvió a llenar con N_2, luego se volvió a llenar con D_2 (3 veces) y se agitó a temperatura ambiente a 50 psi (3.51kg/cm^2) de D_2 durante 65 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y luego a través de un filtro de jeringa. El filtrado se concentró hasta secarse y se secó adicionalmente al vacío para obtener N-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo(10,11-$^2H_2$)3,4,7,15

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo como un sólido marrón claro (143.4 mg, 88.2%). MS (ESI) *m/z*: 405.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 3.61 (q, J=7.0 Hz, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.54 (t, J=5.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.18 (t, J=7.0 Hz, 1H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H).

111B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-Amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

CF_3COOD (0.229 ml, 2.97 mmol) se agregó a una solución de N-[(9*R*,13*S*)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo(10,11-$^2H_2$)3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.040 g, 0.099 mmol) en CD_2Cl_2 (1 ml, 15.67 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en MeOH y se convirtió en base libre pasándola a través de dos cartuchos de $NaHCO_3$ de resina unidos consecutivos (StratoSpheres™ SPE; 500 mg, carga de 0.90 mmol) y se concentró. El producto, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, se usó en la siguiente reacción "en el estado

en que se encontraba". MS (ESI) ***m/z***: 305.2 $(M+H)^+$.

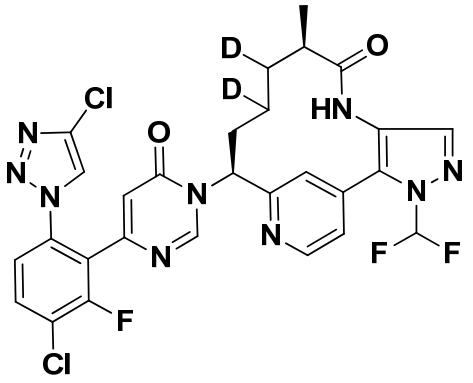
111C. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

A un vial (4 ml) que contenía una suspensión de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (0.027 g, 0.083 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 10, en ACN (1 ml) se agregó HATU (0.041 g, 0.108 mmol) y DBU (0.019 ml, 0.124 mmol). Después de 30 min, se agregó a temperatura ambiente (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.025 g, 0.082 mmol) en DMF (1.0 ml). Después de 2 h, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna Phenomenex Luna AXIA C18 de 30 x 100 mm, 5u, Solvente A: 20% de ACN – 80 % de H_20- 0.1% de TFA; Solvente B: 80% de ACN - 20% de H_20- 0.1% de TFA) para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (19.2 mg, 30.8%) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 613.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz,

CD_3OD) δ 8.90 - 8.75 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.64 - 7.52 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.00 (d, J=12.1 Hz, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.61 (t, J=6.2 Hz, 1H), 1.46 (d, J=4.4 Hz, 1H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.90 min, pureza = 99.1%; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 8 nM.

Ejemplo 112

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



112A. Preparación de N-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-

1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (180 mg, 0.415 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 30E, en CD_3OD (7 ml), en nitrógeno se agregó Pd sobre carbón (0.0415 mmol), la solución resultante se purgó y se volvió a llenar con N_2 y se volvió a llenar con D_2 (3 veces), luego se agitó a temperatura ambiente a 50 psi (3.51kg/cm^2) de D_2 durante 60 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y luego a través de un filtro de jeringa. El filtrado se concentró hasta secarse y se secó adicionalmente al vacío para obtener N-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo como un sólido marrón claro (167 mg, 88.9%). MS (ESI) *m/z*: 438.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD3OD) δ 8.70 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 4H), 3.61 (q, J=7.0 Hz, 1H), 2.69 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.53 (t, J=5.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 13H), 1.33 - 1.14 (m, 6H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 6H).

112B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Se agregó CF_3COOD (0.211 ml, 2.74 mmol) a una solución de N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo(10,11-$^2H_2$)-

3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.040 g, 0.091 mmol) en CD_2Cl_2 (1 ml, 15.67 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en MeOH y se convirtió en base libre pasándola a través de dos cartuchos de $NaHCO_3$ de resina unidos consecutivos (StratoSpheres™ SPE; 500 mg, carga de 0.90 mmol) y se concentró. El producto, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se usó en la siguiente reacción en el estado en que se encontraba. MS (ESI) *m/z*: 338.2 $(M+H)^+$.

112C. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

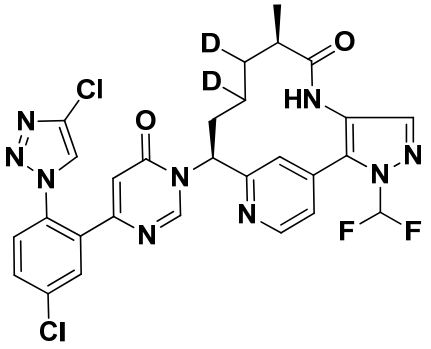
A un vial (4 ml) que contenía una suspensión 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (0.024 g, 0.074 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 10, en ACN (1 ml) se agregaron HATU (0.037 g, 0.096 mmol) y DBU (0.017 ml, 0.111 mmol). Después de 30 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-

1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.025 g, 0.074 mmol) en DMF (1.0 ml) se agregó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna Phenomenex Luna AXIA C18 de 30 x 100 mm, 5u, Solvente A: 20% de ACN - 80% de H_20- 0.1% de TFA; Solvente B: 80% de ACN - 20% de H_20- 0.1% de TFA) para obtener (9***R***,13***S***)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (16.8 mg, 29.8%) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 646.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.78 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.67 (m, 3H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.04 (dd, J=12.8, 4.6 Hz, 1H), 2.73 (quin, J=6.8 Hz, 1H), 2.31 (td, J=12.8, 4.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.59 (t, J=6.1 Hz, 1H), 1.48 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.01 (d, J=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.81 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 6 nM.

Ejemplo 113

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-$^2H_2$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

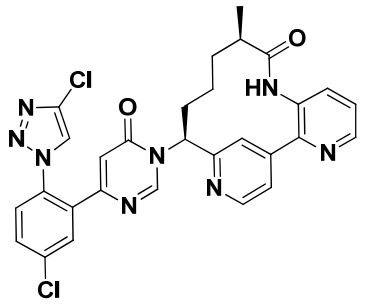


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-$^{2}H_{2}$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 112, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.023 g, 0.075 mmol), preparado en el Intermediario 9, para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil(10,11-$^{2}H_{2}$)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato como un sólido blanco (20.4 mg, 36.3%). MS (ESI) *m/z*: 628.1 $(M+H)^{+}$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) 8.91 (s, 1H), 8.77 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.65 (m, 5H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 6.39 (d, J=0.4 Hz, 1H), 6.03 (dd, J=12.8, 4.6 Hz, 1H), 2.74 (t,

J=6.7 Hz, 1H), 2.32 (td, J=12.9, 4.0 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.59 (t, J=6.2 Hz, 1H), 1.48 (d, J=4.8 Hz, 1H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.81 min, pureza = 99.3%; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 25 nM.

Ejemplo 114

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato

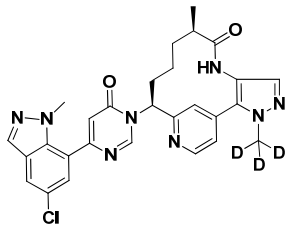


A un vial (4 ml) que contenía una suspensión de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.021 g, 0.067 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, en ACN (1 ml) se agregaron HATU (0.033 g, 0.088 mmol) y DBU (0.015 ml, 0.101 mmol). Después de 30 min, se agregó a temperatura ambiente (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0.020 g, 0.067 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 38, en DMF (1.0 ml). Después de 4 h, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna

PHENOMENEX® Luna Axia C18 de 30 x 100 mm, 5µ, Solvente A: 20% de ACN - 80% H_2O- 0.1% de TFA; Solvente B: 80% de ACN - 20% H_2O- 0.1% de TFA) para obtener (10***R***,14***S***)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, ***bis***-trifluoroacetato (3.7 mg, 6.72%) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 587.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.77 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.71 - 7.67 (m, 2H), 7.59 (dd, J=8.1, 4.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.09 (dd, J=12.8, 5.1 Hz, 1H), 2.76 (br. s., 1H), 2.28 (t, J=12.8 Hz, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.01 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.66 (br. s., 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.60 min, pureza = 99.0%; Factor XIa Ki = 3.3 nM, Calicreína plasmática Ki = 200 nM.

Ejemplo 115

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato



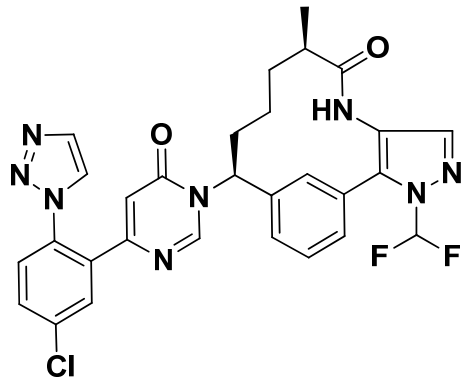
A un vial (4 ml) que contenía una suspensión de 6-(5-

cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (0.017 g, 0.066 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 22, en ACN (1 ml), se agregaron HATU (0.033 g, 0.086 mmol) y DBU (0.015 ml, 0.099 mmol). Después de 30 min, (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.020 g, 0.066 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 33, en DMF (1.0 ml) se agregó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna PHENOMENEX® Luna Axia C18 de 30 x 100 mm, 5µ, Solvente A: 20% de ACN - 80% H_2O- 0.1% de TFA; Solvente B: 80% de ACN - 20% H_2O- 0.1% de TFA) para obtener (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (7.2 mg, 16.3%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 587.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.81 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.10 (dd, J=12.4, 4.1 Hz, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 3H), 2.76 (dd, J=6.6, 3.1 Hz, 1H), 2.51 - 2.46 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.72 - 1.67 (m, 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.85 (br. s., 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.41

min, pureza = 100.0%.; Factor XIa Ki = 113 nM.

Ejemplo 116

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

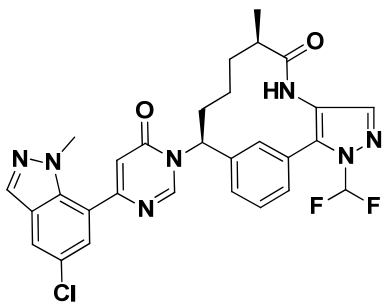


A un vial (4 ml) que contenía una suspensión de 6-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0.016 g, 0.060 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 8, en ACN (1 ml) se agregaron HATU (0.030 g, 0.078 mmol) y DBU (0.014 ml, 0.090 mmol). Después de 30 min, se agregó a temperatura ambiente (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.020 g, 0.060 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 35, en DMF (1.0 ml). Después de 4 h, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna PHENOMENEX® Luna Axia C18 de 30 x 100 mm, 5µ, Solvente A: 20% de ACN -

80% H_2O- 0.1% de TFA; Solvente B: 80% de ACN - 20% H_2O- 0.1% de TFA) para obtener (9***R***,13***S***)-13-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 591.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, J=1.8 Hz, 2H), 7.90 - 7.72 (m, 5H), 7.66 - 7.50 (m, 4H), 7.41 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.83 (dd, J=12.9, 3.4 Hz, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.90 (dd, J=9.5, 5.1 Hz, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.27 - 1.11 (m, 4H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.82 min, pureza = 98.4%; Factor XIa Ki = 0.72 nM, Calicreína plasmática Ki = 120 nM.

Ejemplo 117

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

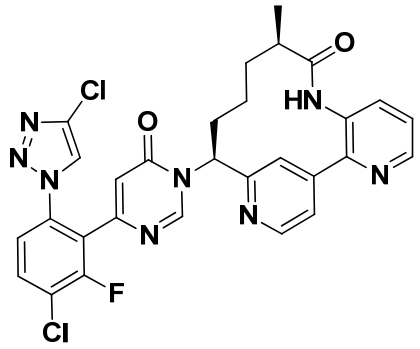


A un vial (4 ml) que contenía una suspensión de 6-(5-

cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (0.016 g, 0.060 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 22, en ACN (1 ml), se agregaron HATU (0.030 g, 0.078 mmol) y DBU (0.014 ml, 0.090 mmol). Después de 30 min, se agregó a temperatura ambiente (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.020 g, 0.060 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 35, en DMF (1.0 ml). Después de 4 h, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna PHENOMENEX® Luna Axia C18 de 30 x 100 mm, 5µ, Solvente A: 20% de ACN - 80% de H_2O- 0.1% de TFA; Solvente B: 80% de ACN - 20% de H_2O- 0.1% de TFA) para obtener (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11 mg, 30.2%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 578.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 4H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.83 (dd, J=13.0, 3.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.11 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 2H), 1.16 - 1.03 (m, 4H). HPLC analítica (Método A): RT = 9.56 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 90 nM, Calicreína plasmática Ki = 3,800 nM.

Ejemplo 118

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona *bis*-trifluoroacetato

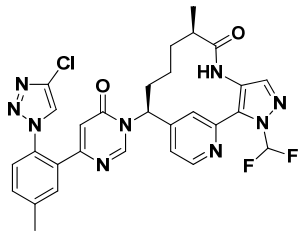


A un vial (4 ml) que contenía una suspensión de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (0.028 g, 0.084 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 10, en ACN (1 ml), se agregaron HATU (0.042 g, 0.11 mmol) y DBU (0.019 ml, 0.127 mmol). Después de 30 min, se agregó a temperatura ambiente 10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]-nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0.025 g, 0.084 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 39, en DMF (1.0 ml). Después de agitar durante la noche, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna PHENOMENEX® Luna Axia C18 de 30 x 100mm, 5µ,

Solvente A: 20% de ACN - 80% de H_2O- 0.1% de TFA; Solvente B: 80% de ACN - 20% de H_2O- 0.1% de TFA) para obtener, después de la concentración y liofilización, (10***R***,14***S***)-14-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, ***bis***-trifluoroacetato (13 mg, 17.6%) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 611.2 $(M+H)^+$ y 613.1 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD-d4) d 8.98 (s, 1H), 8.86 - 8.83 (m, 1H), 8.75 - 8.71 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.59 - 7.57 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.08 (dd, J=12.4, 5.0 Hz, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.9 Hz, 1H), 1.00 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.66 (br. s., 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.11 min, pureza = 97.5%; Factor XIa Ki = 1.4 nM, Calicreína plasmática Ki = 73 nM.

Ejemplo 119

Preparación de (9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-13-(4-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



119A. Preparación de 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina

2-bromo-4-metilanilina (3 g, 16.12 mmol), bis(pinacolato)diboron (6.14 g, 24.19 mmol), KOAc (4.07 g, 41.4 mmol) se agregaron a DMSO (9 ml) en una atmósfera de N_2 y luego se desgasificaron durante 10 min. Se agregó aducto de $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.395 g, 0.484 mmol), y la suspensión resultante se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se dividió en DCM y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró, luego se purificó mediante cromatografía de fase normal usando hexano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3.52 g, 94 % de rendimiento) como un aceite transparente que se solidificó en un sólido blanco en reposo. MS (ESI) *m/z:* 152.3 $(M-C_6H_{10}+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$-d) δ 7.43 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.60 (br. s., 2H), 2.23 - 2.20 (m, 3H),

1.38 - 1.32 (m, 12H).

119B. Preparación de 2-(6-metoxipirimidin-4-il)-4-metilanilina

A un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo que contenía DME (42.9 ml), EtOH (5.36 ml), se agregaron 4-cloro-6-metoxipirimidina (1.55 g, 10.72 mmol), 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2.5 g, 10.72 mmol) y 2 M Na_2CO_3 acuoso(5.36 ml, 10.72 mmol). La mezcla se purgó con Ar durante 10 min, luego se agregó aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.876 g, 1.072 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. Después de 2 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para obtener un aceite marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 2-(6-metoxipirimidin-4-il)-4-metilanilina (670 mg, 29%) como un sólido. MS (ESI) *m/z*: 216.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$-d) δ 8.79 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.67 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.68 (br. s., 2H), 4.03 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

119C. Preparación de 4-metoxi-6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidina

A una solución amarilla transparente enfriada (0 °C) de 2-(6-metoxipirimidin-4-il)-4-metilanilina (0.670 g, 3.11 mmol) en ACN (44.5 ml) se agregó nitrito de isoamilo (0.63 ml, 4.67 mmol), y luego se agregó $TMSN_3$ (0.62 ml, 4.67 mmol) por goteo. Después de 10 min, se retiró el baño frío, y la

reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 4.5 h, se agregó Cu_2O (0.045 g, 0.311 mmol). Después de algunos minutos, se hizo burbujear gas de 3,3,3-trifluoroprop-1-ina (0.293 g, 3.11 mmol) en una solución verde oscura a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con NH_4Cl saturado, salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener un aceite marrón. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando heptano y EtOAc como eluyentes para obtener 4-metoxi-6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidina (941 mg, 90%) como un sólido. MS (ESI) ***m/z***: 336.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$-d) δ 8.63 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

119D. Preparación de 6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

Una solución amarilla transparente de 4-metoxi-6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidina (0.941 g, 2.81 mmol) en AcOH (14.03 ml) y 48% HBr acuoso (15.88 ml, 140 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La goma amarilla se disolvió en EtOAc, se lavó con saturado $NaHCO_3$, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Se agregó Et_2O (3 ml), se sometió a ultrasonido y se filtró. El sólido se enjuagó con Et_2O (5

ml), se secó al aire con succión durante la noche para obtener 6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.609 g, 67.5 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. MS (ESI) ***m/z***: 322.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CDCl3) d 12.90 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.40 (m, 3H), 6.51 (d, J=0.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).

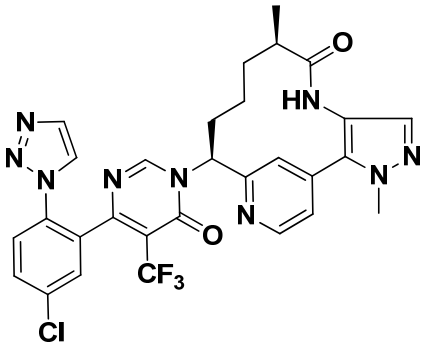
119E. Preparación de (9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-13-(4-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato

(9R,13S)-3-(Difluorometil)-9-metil-13-(4-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (13 mg, 23%) se preparó de manera similar a Ejemplo 56, usando 6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparado como se describió en el Intermediario 37. MS (ESI) ***m/z***: 640.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.67 (s, 1H), 8.62 - 8.57 (m, 1H), 8.31 - 8.10 (m, 3H), 8.00 - 7.83 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.45 (d, J=0.9 Hz,

2H), 7.02 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.71 - 5.62 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.56 (dd, J=13.4, 5.1 Hz, 1H), 1.31 - 1.19 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.90 min, pureza = 99%; Factor XIa Ki = 1.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 340 nM.

Ejemplo 120

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



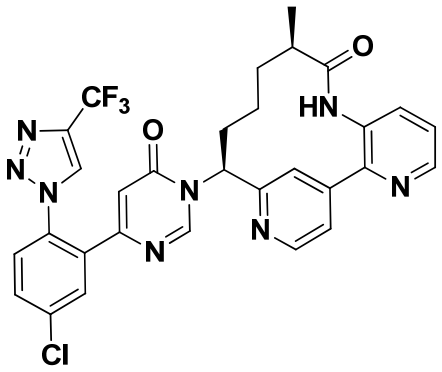
Una solución de TFA/DMSO se preparó disolviendo TFA (10 µl) en DMSO (2.5 ml). A un vial separado que contenía una mezcla de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato (0.0084 g, 0.013 mmol),

preparado como se describió en el Ejemplo 133, y $Zn(SO_2CF_3)_2$ (8.31 mg, 0.025 mmol), se agregó DMSO (0.25 ml). A continuación, se agregaron 0.25 ml de la solución de TFA/DMSO para obtener una solución amarilla transparente. Luego, se agregó 70% de *t*-BuOOH acuoso (5.21 µl, 0.038 mmol). Después de 2 h, se agregó $Zn(SO_2CF_3)_2$ adicional (16.6 mg, 0.050 mmol). Después de 30 min, se agregó 70% de *t*-BuOOH acuoso adicional (10.4 µl, 0.076 mmol). Después de 1 h, la reacción se detuvo. Se agregó MeOH (1.5 ml) a la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.0024 g, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 624.4 $(M+H)^+$, 626.4 $(M+2+H)^+$. Se observó una mezcla de atropisómeros mediante RMN-^{1}H y RMN-^{19}F. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 9.09 - 9.06 (m, 0.5H), 9.03 - 9.00 (m, 0.5H), 8.75 (d, *J*=5.0 Hz, 0.5H), 8.72 (d, *J*=5.0 Hz, 0.5H), 8.33 (s, 0.5H), 8.25 (s, 0.5H), 7.87 (br. s., 0.5H), 7.80 (br. s., 0.5H), 7.76 - 7.67 (m, 3H), 7.64 (d, *J*=2.2 Hz, 0.5H), 7.61 (d, *J*=2.2 Hz, 0.5H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 6.06 - 5.97 (m, 1H), 4.06 (s, 1.5H), 4.05 (s, 1.5H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.02 - 0.97 (m, 3H), 0.68 - 0.55 (m, 1H). RMN-^{19}F (471MHz, CD_3OD) δ -

60.90 (s, 1F), -60.94 (s, 1F). HPLC analítica (Método A): RT = 7.55 min, pureza = 97.9%; Factor XIa Ki = 110 nM.

Ejemplo 121

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, *bis*-trifluoroacetato

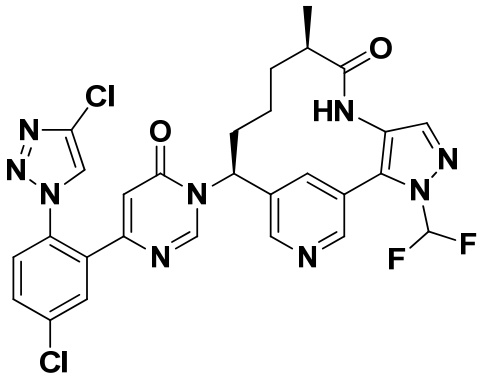


A un vial (4 ml) que contenía una suspensión de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.027 g, 0.078 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 15, en ACN (2 ml) se agregaron HATU (0.038 g, 0.101 mmol) y DBU (0.018 ml, 0.116 mmol). Después de 30 min, se agregó a temperatura ambiente (10*R*,14*S*)-14-amino-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]-nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0.023 g, 0.078 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 39, en ACN (1.0 ml). Después de 4 h, la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de

fase inversa (columna PHENOMENEX® Luna Axia C18 de 30 x 100 mm, 5µ, Solvente A: 20% de ACN - 80% de H_2O- 0.1% de TFA; Solvente B: 80% de ACN - 20% de H_2O- 0.1% de TFA) para obtener (10***R***,14***S***)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-3,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, bis-trifluoroacetato (18 mg, 26.8%) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 621.2 $(M+H)^+$ y 623.1 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J=5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.70 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.51 (dd, J=8.0, 5.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.95 (dd, J=12.7, 4.7 Hz, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.13 (t, J=12.7 Hz, 1H), 1.91 (t, J=9.9 Hz, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 0.87 (d, J=7.2 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.18 min, pureza = 98.3%; Factor XIa Ki = 2.8 nM, Calicreína plasmática Ki = 190 nM.

Ejemplo 122

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

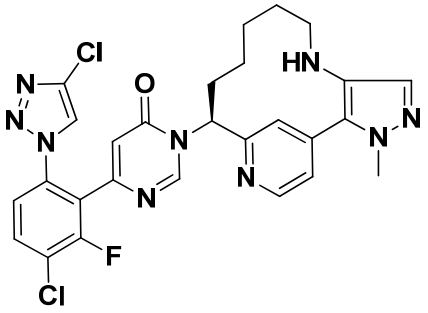


A un vial (4 ml) que contenía una suspensión de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.014 g, 0.046 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, en ACN (1 ml), se agregaron HATU (0.019 g, 0.051 mmol) y DBU (0.009 ml, 0.060 mmol). Después de 20 min, se agregó a temperatura ambiente (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.0155 g, 0.046 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 43, en DMF (1.0 ml). Después de 3 h, la mezcla cruda se purificó mediante fase inversa (columna PHENOMENEX® Luna Axia C18 de 30 x 100 mm, 5µ, Solvente A: 20% de ACN - 80% de H_2O- 0.1% de TFA; Solvente B:

80% de ACN - 20% H_2O- 0.1% de TFA) para obtener (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1.7 mg, 5.86%). MS (ESI) ***m/z***: 626 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 9.35 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 2H), 8.12 - 7.97 (m, 2H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.57 (d, J=9.9 Hz, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.79 (d, J=10.7 Hz, 1H), 1.42 (d, J=6.9 Hz, 1H), 1.24 (br. s., 1H), 0.99 (d, J=6.6 Hz, 4H). HPLC analítica (Método C): RT = 1.52 min, pureza = 100.0%; Factor XIa Ki = 0.16 nM, Calicreína plasmática Ki = 34 nM.

Ejemplo 123

Preparación de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona



123A. Preparación de (9R,13S)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-13-amina

A una solución de diclorhidrato de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (45 mg, 0.121 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 32 en THF (3022 µl), se agregó complejo de BH_3·THF (1813 µl, 1.813 mmol). La reacción se selló y se calentó a 60 °C durante 4.5 h. Se agregó MeOH, luego se agregó HCl 1.25 M en MeOH (2ml). La mezcla se selló y se calentó a 60 °C durante 1 h. Se agregaron 0.5 ml de HCl en MeOH y eso se calentó a 60 °C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron 0.5 ml más de HCl 4 N en dioxano, y la solución se calentó a 65 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en MeOH, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Después de concentrarlo y pasarlo a través de un cartucho de $NaHCO_3$, se obtuvo (9R,13S)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-amina (28 mg, 81%) como un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z*: 286.5 $(M+H)^+$.

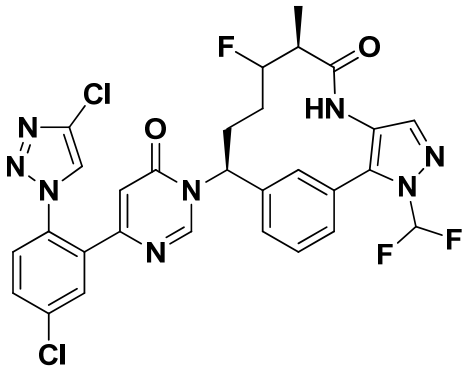
123B. Preparación de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona

6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-

fluorofenil]-3-[(9R,13S)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona trifluoroacetato (12.5 mg, 30.4 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56 mediante el uso de (9R,13S)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-amina (6.5 mg, 0.020 mmol). RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.84 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.17 (dd, ***J***=12.5, 4.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.97 (d, ***J***=10.6 Hz, 1H), 2.53 (br. s., 1H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.75 (m, 2H), 1.56 (t, ***J***=12.3 Hz, 1H), 1.23 (br. s., 1H), 0.86 (d, ***J***=7.3 Hz, 3H), 0.75 - 0.40 (m, 1H). MS (ESI) ***m/z***: 594.2 $(M+H)^+$. HPLC analítica (Método A): RT = 6.97 min, pureza = 99.1%; Factor XIa Ki = 2 nM, Calicreína plasmática Ki = 690 nM.

Ejemplo 124

Preparación de (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-10-fluoro-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



124A. Preparación de N-[(9*S*,13*S*)-3-(difluorometil)-10-fluoro-9-metil-8-oxo 3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

Se agregó $Fe_2(C_2O_4)_3 \cdot 6H_2O$ (2.797 g, 5.78 mmol) a un matraz de fondo redondo que contenía H_2O (30 ml). La suspensión se calentó mediante un baño de agua (50°C) para ayudar a la disolución. Después de 3 h, la solución amarilla transparente se enfrió a 0 °C y se purgó con Ar. Después de 20 min, se agregó SELECTFLUOR® (2.048 g, 5.78 mmol) en ACN (5 ml), y luego se agregó por goteo N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de terc-butilo

(0.500 g, 1.156 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 35D, en ACN (10 ml). Después de 5 min, se agregó $NaBH_4$ (0.350 g, 9.25 mmol) en dos porciones separadas durante un período de 5 min. Después de 15 min, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4OH acuoso (28-30%; 15 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se filtró, y los sólidos recolectados se lavaron con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener una mezcla cruda de isómeros. El material se sometió a purificación quiral usando CHIRALPAK® IC, 21 x 250 mm, 5 µ, usando 10 % de MeOH / 90 % de CO_2 a 75 ml/min, 150 Bar, 40 °C. El isómero que se eluyó en primer lugar se denominó N-[(9***S***,13***S***)-3-(difluorometil)-10-fluoro-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (99.5% ee; 38 mg, 7.26%), y isómero que se eluyó en segundo lugar, N-[(9***R***,13***S***)-3-(difluorometil)-11-fluoro-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (99.5% ee; 34 mg, 6.50%). MS (ESI) ***m/z***: 397 (M-*t*Bu)$^+$.

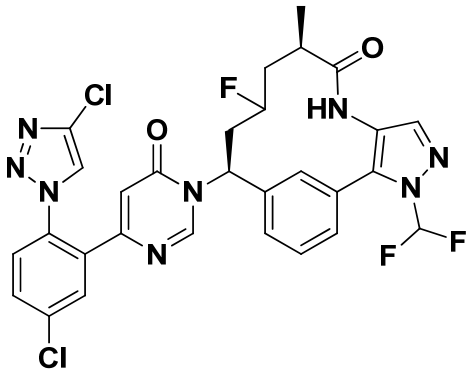
124B. (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-10-fluoro-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

El isómero que se eluyó en primer lugar, N-[(9*S*,13*S*)-3-(difluorometil)-10-fluoro-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.038 g, 0.084 mmol), se trató con HCl (4.0 M en dioxano) (0.420 ml, 1.680 mmol). Se agregó una cantidad mínima de MeOH para ayudar a la disolución. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de $NaHCO_3$ (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0.90). El filtrado se concentró, y la base libre se apartó temporalmente. En forma separada, a un matraz que contenía una suspensión blanca de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.026 g, 0.084 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, en ACN (1.120 ml) se agregaron HATU (0.035 g, 0.092 mmol) y DBU (0.016 ml, 0.109 mmol). Después de 20 min, se agregó la base libre en DMF (1 ml), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna SunFire C18 de 30 x 100 mm, 5µ, gradiente de 10 minutos;

Solvente A: 20 % de ACN – 80 % de H_2O- 0.1% de TFA; Solvente B: 80% de ACN - 20% H_2O- 0.1% de TFA). Las fracciones puras se liberaron de orgánicos, y la fase acuosa restante se liofilizó para obtener (9***S***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-10-fluoro-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (18.2 mg, 33.3%) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 643 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.40 - 8.38 (m, 1H), 7.93 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 3H), 7.54 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.92 (dd, J=13.3, 4.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.25 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.27 (ddt, J=12.9, 8.7, 4.2 Hz, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.99 - 0.83 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 9.3 min, pureza = 99.5%; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 24 nM.

Ejemplo 125

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-11-fluoro-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

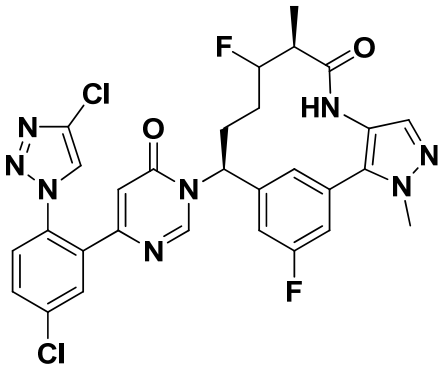


El isómero que se eluyó en segundo lugar del Ejemplo 124A, N-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-11-fluoro-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.^{02,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.034 g, 0.075 mmol) se trató con HCl (4.0 M en dioxano) (0.376 ml, 1.50 mmol). Se agregó una cantidad mínima de MeOH para ayudar a la disolución. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de $NaHCO_3$ (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0.90 mmol). El filtrado se concentró, y la base libre se apartó temporalmente. En forma separada, a un matraz que contenía una suspensión blanca de 6-(5-cloro-2-(4-

cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.023 g, 0.075 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, en ACN (1.120 ml), se agregaron HATU (0.031 g, 0.083 mmol) y DBU (0.015 ml, 0.098 mmol). Después de 20 min, se agregó la base libre en DMF (1 ml), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna SunFire C18 de 30 x 100 mm, 5µ, gradiente de 10 minutos; Solvente A: 20 % de ACN – 80 % de H_2O- 0.1 % de TFA; Solvente B: 80 % de ACN – 20 % de H_2O- 0.1 % de TFA). Las fracciones puras se concentraron para retirar la mayor parte del ACN, y la fase acuosa restante se liofilizó para obtener (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-11-fluoro-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (8.9 mg, 18.2%) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 643 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 3H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 6.44 (d, J=0.8 Hz, 1H), 6.11 (dd, J=13.1, 2.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.6 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): 9.41 min, pureza = 99.5%; Factor XIa Ki = 20 nM, Calicreína plasmática Ki = 2.400 nM.

Ejemplo 126

Preparación de (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



126A. Preparación de N-[(9*S*,13*S*)-10,16-difluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato.

Se agregó $Fe_2(C_2O_4)_3 \cdot 6H_2O$ (2.16 g, 4.46 mmol) a un matraz de fondo redondo que contenía H_2O (30 ml). La suspensión se calentó mediante un baño de agua (50 °C) para ayudar a la disolución. Después de 3 h, la solución amarilla transparente se enfrió a 0 °C y se purgó con Ar. Después de 20 min, se agregó SELECTFLUOR® (1.58 g, 4.46 mmol) en ACN (5 ml) y luego se agregó por goteo N-[(9*R*,10*E*,13*S*)-16-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.370 g, 0.893 mmol), preparado como se describió en el

Intermediario 29D, en ACN (10 ml). Después de 5 min, se agregó $NaBH_4$ (0.270 g, 7.14 mmol) en dos porciones separadas durante un período de 5 min. Después de 15 min, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con 28-30% de NH_4OH acuoso (15 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se filtró, los sólidos se lavaron con EtOAc, los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener una mezcla cruda de isómeros. El material se sometió a purificación quiral usando CHIRALPAK® IC, 21 x 250 mm, 5 µ, usando 10 % de EtOH / 90 % de CO_2 a 45 ml/min, 150 Bar, 40 °C. El isómero que se eluyó en primer lugar se denominó N-[(9***S***,13***S***)-10,16-difluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de ***terc***-butilo (99.5% ee; 68 mg, 17.50%), y el isómero que se eluyó en segundo lugar, N-[(9***R***,13***S***)-11,16-difluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de ***terc***-butilo (99.5% ee; 32 mg, 8.3%). 435 $(M+H)^+$.

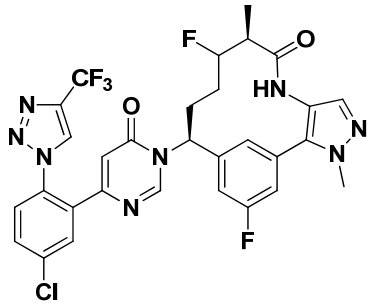
126B. Preparación de (9S,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

El isómero que se eluyó en primer lugar se denominó N-[(9*S*,13*S*)-10,16-difluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.034 g, 0.078 mmol) se trató con HCl 4. M en dioxano (0.391 ml, 1.570 mmol). Se agregó una cantidad mínima de MeOH para ayudar a la disolución. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de $NaHCO_3$ (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0.90 mmol). El filtrado se concentró, y la base libre se apartó temporalmente. En forma separada, a un matraz que contenía una suspensión blanca de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.024 g, 0.078 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, en ACN (1.120 ml), se agregaron HATU (0.033 g, 0.086 mmol) y DBU (0.015 ml, 0.102 mmol). Después de 20 min, se agregó la base libre en DMF (1 ml), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna SunFire C18, 30 x 100 mm, 5µ, gradiente de 10

minutos; Solvente A: 20 % de ACN – 80 % de H_2O- 0.1 % de TFA; Solvente B: 80 % de ACN – 20 % de H_2O- 0.1 % de TFA). Las fracciones puras se concentraron para retirar la mayor parte del ACN, y la fase acuosa restante se liofilizó para obtener (9***S***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (18.5 mg, 37.5%) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 643 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.94 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (dt, J=9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.91 (dd, J=13.5, 4.4 Hz, 1H), 5.37 - 5.25 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.16 (ddd, J=11.3, 7.1, 3.9 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.99 - 0.86 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.84 min, pureza = 99.5%; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 12 nM.

Ejemplo 127

Preparación de (9*S*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



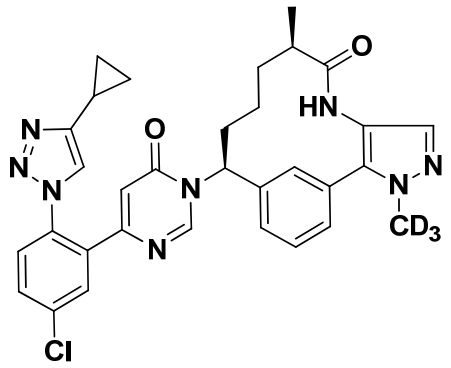
El isómero que se eluyó en primer lugar se denominó N-[(9*S*,13*S*)-10,16-difluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.034 g, 0.078 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 126ª, se trató con HCl (4.0 M en dioxano) (0.391 ml, 1.570 mmol). Una cantidad mínima de MeOH se agregó para ayudar a la disolución. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho de $NaHCO_3$ (StratoSpheres SPE; 500 mg, carga de 0.90 mmol). El filtrado se concentró, y la base libre se apartó temporalmente. En forma separada, al matraz que contenía una suspensión blanca de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.027 g, 0.078

mmol), preparado como se describió en el Intermediario 15, en ACN (1.120 ml) se agregaron HATU (0.033 g, 0.086 mmol) y DBU (0.015 ml, 0.102 mmol). Después de 20 min, se agregó la base libre en DMF (1 ml), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna SunFire C18 de 30 x 100 mm, 5µ, gradiente de 10 minutos; Solvente A: 20% de ACN - 80% H_2O- 0.1% de TFA; Solvente B: 80% de ACN - 20% de H_2O- 0.1 % de TFA). Las fracciones puras se liberaron de orgánicos, y la fase acuosa restante se liofilizó para obtener (9***S***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10,16-difluoro-3,9-dimetil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (23 mg, 44.2%) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 659.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.87 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.95 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 6.99 (dt, J=9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.91 (dd, J=13.3, 4.5 Hz, 1H), 5.37 - 5.24 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 3H), 3.15 (ddd, J=11.5, 7.2, 3.9 Hz, 1H), 2.42 (tt, J=13.2, 4.0 Hz, 1H), 2.23 (tt, J=13.0, 4.0 Hz, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.96 - 0.87 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 9.26 min, pureza = 99.7%; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 10

nM.

Ejemplo 128

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(Â²Hâ,ƒ)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

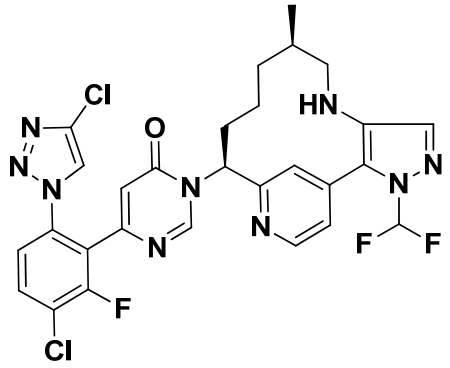


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1.68 mg, 15 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 167, usando (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (5.35 mg, 0.018 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 33. MS (ESI) *m/z*: 598.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (dd, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 3H), 7.49 (s,

1H), 7.32 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.81 (dd, *J*=13.1, 3.4 Hz, 1H), 2.53 - 2.26 (m, 2H), 2.13 - 1.80 (m, 3H), 1.63 - 1.49 (m, 2H), 1.27-1.09 (m, 4H), 1.01 - 0.91 (m, 2H), 0.78 - 0.69 (m, 2H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.15 min, pureza = 95.3%; Factor XIa Ki = 2 nM, Calicreína plasmática Ki = 280 nM

Ejemplo 129

Preparación de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona

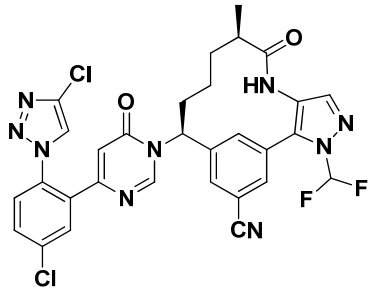


6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-3-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-3,4-dihidropirimidin-4-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 123 mediante el uso de (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparado como se describió

en el Intermediario 30. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD δ 8.99 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.86 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.49 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.18 (dd, *J*=12.5, 5.1 Hz, 1H), 2.67 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 1.99 (m, 3H), 1.82 (br. s., 1H), 1.49 (br. s., 1H), 1.24 (m, 1H), 0.76 (d, *J*=7.3 Hz, 3H), 0.45 (br. s., 1H). MS (ESI) *m/z*: 630.2 $(M+H)^+$. HPLC analítica (Método A): RT = 11.06 min, pureza = 99.3%; Factor XIa Ki = 0.8 nM, Calicreína plasmática Ki = 880 nM.

Ejemplo 130

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carbonitrilo



A

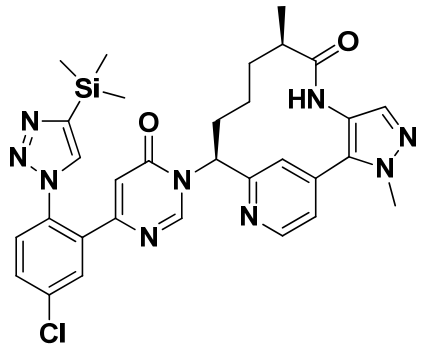
(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentae

n-16-carboxamida, descrita en el Ejemplo 84, (0.004 g, 5.98 µmol) en ACN (0.3 ml), enfriada a 0 °C, se agregaron varias gotas de piridina, luego $POCl_3$ (0.91 mg, 5.98 µmol). Después de 2 h, la reacción se concentró y se purificó mediante LCMS preparativa para obtener (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carboxamida (1.7 mg, 43%) como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 650.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 9.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=1.4 Hz, 2H), 7.89 (t, *J*=2.9 Hz, 3H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.55 (d, *J*=10.5 Hz, 1H), 1.98 - 1.79 (m, 2H), 1.52 - 1.36 (m, 1H), 1.12 (br. s., 1H), 1.04 - 0.98 (m, 1H), 0.96 (d, *J*=6.9 Hz, 3H). HPLC analítica (Método C) RT= 1.76 min., pureza = 99%; Factor XIa Ki = 0.2 nM, Calicreína plasmática Ki = 29 nM

Ejemplo 131

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato



131A. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, bromhidrato.

Una solución amarilla transparente de 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (0.027 g, 0.075 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 9, en AcOH (0.75 ml) y 48 % de HBr acuoso (0.42 ml, 3.75 mmol) se calentó a 65 °C. Después de 1.5 h, la reacción se concentró. Se agregó MeOH, y la mezcla de reacción se concentró. Esto se repitió (2x) para obtener una mezcla 86:14 6-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, bromhidrato y 6-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, bromhidrato (0.0294 g, 92 % de rendimiento) como un sólido

blancuzco. MS (ESI) ***m/z***: 346.0 $(M+H)^+$.

131B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato

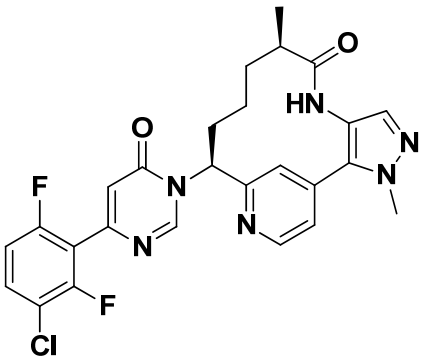
(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (0.0087 g, 16 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 128, mediante el uso de 6-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, bromhidrato y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparado como se describió en el Intermediario 32. MS (ESI) ***m/z***: 628.4 $(M+H)^+$ y 630.5 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.71 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, ***J***=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, ***J***=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.98 (dd, ***J***=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 1.90 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H), 0.99 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H),

0.73 - 0.58 (m, 1H), 0.29 (m, 9H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -77.51 (br. s., 1F).

HPLC analítica (método X): RT = 6.62 min, pureza = 93.5%; Factor Xia Ki = 29 nM, Calicreína plasmática Ki = 760 nM.

Ejemplo 132

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2},^{6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato.



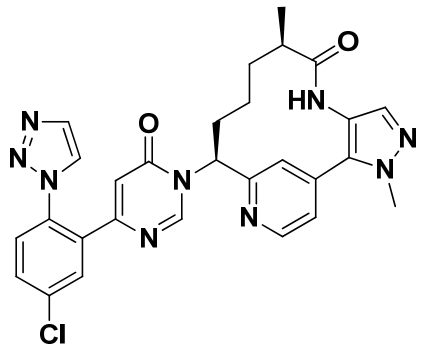
A un vial de 1 dram (3.69ml) que contenía una suspensión blanca de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol (0.013 g, 0.054 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 4, y HATU (0.027 g, 0.070 mmol) en ACN (0.54 ml) se agregó DBU (0.012 ml, 0.081 mmol). La solución amarilla brillante resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Durante este tiempo, esta solución se tornó de color amarillo opaco-naranja. Luego, se agregó una solución marrón transparente de

(9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, 2 HCl (0.020 g, 0.054 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 32, y DBU (0.016 ml, 0.107 mmol) en DMF (0.54 ml). Después de 2.5 h, la reacción se detuvo. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (0.0152 g, 43% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z*: 525.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (ddd, *J*=9.1, 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.14 (td, *J*=9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 6.10 - 6.02 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.37 (tt, *J*=12.8, 4.5 Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.80 - 0.65 (m, 1H). RMN-^{19}F (471MHz, CD_3OD) δ -77.53 (s), -114.79 (d, *J*=4.3 Hz), -115.50 (d, *J*=4.3 Hz). HPLC analítica (Método A): RT = 7.37 min, pureza = 99.7%; Factor Xia Ki = 33 nM, Calicreína plasmática Ki = 290 nM.

Ejemplo 133

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2},^{6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato

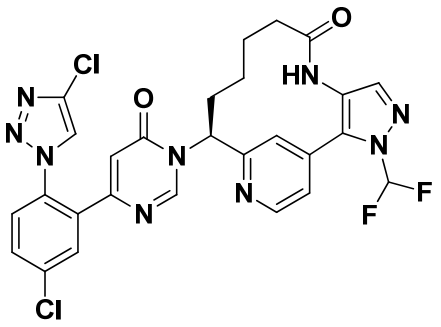


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2},^{6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (14 mg, 38 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 132, reemplazando 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol con 6-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol (0.015 g, 0.054 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 8. MS (ESI) *m/z*: 558.4 $(M+H)^{+}$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.72 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.00 - 5.93 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.72 - 0.59 (m, 1H). RMN-^{19}F

(471MHz, CD_3OD) δ -77.37 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 6.22 min, pureza = 99.2 %; Factor Xia Ki = 1.8 nM, Calicreína plasmática Ki = 110 nM.

Ejemplo 134

Preparación de (13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato



134A. Preparación de *N*-[(1*S*)-1-{4-[4-(but-3-enamido)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución amarilla enfriada (-5 °C) de N-[(1S)-1-{4-[4-amino-1-(difluorometil)- 1H-pirazol-5-il]piridin-2-il}but-3-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (0.608 g, 1.60 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 30C, en EtOAc (10.1 ml) se agregaron ácido but-3-enoico (0.14 ml, 1.60 mmol) y piridina (0.26 ml, 3.21 mmol). A continuación, se agregó T3P® (50 % en EtOAc, 1.43 ml, 2.40 mmol) por goteo.

La solución naranja resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener una espuma amarilla que pesaba 0.702 g. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo ***N***-[(1S)-1-{4-[4-(but-3-enamido)-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il]piridin-2- il}but-3-en-1-il]carbamato de ***terc***-butilo (0.374 g, 52 % de rendimiento) como una espuma blanca. MS (ESI) ***m/z***: 448.2 $(M+H)^+$.

RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, ***J***=4.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (t, ***J***=58.0 Hz, 1H), 7.36 (d, ***J***=4.4 Hz, 1H), 5.92 (ddt, ***J***=17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.80 (ddt, ***J***=17.2, 10.2, 6.9 Hz, 1H), 5.19 - 5.13 (m, 2H), 5.12 - 5.03 (m, 2H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 3.08 (d, ***J***=6.9 Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 1.42 (s, 9H). RMN-^{19}F (471MHz, CD_3OD) δ -93.82 (br. s).

134B. Preparación de *N*-[(10E,13*S*)-3-(difluorometil)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

Una solución de ***N***-[(1***S***)-1-{4-[4-(but-3-enamido)-1-(difluorometil)-1H-pirazol- 5-il]piridin-2- il}but-3-en-1-il]carbamato de ***terc***-butilo (0.374 g, 0.836 mmol) en DCE (20.89 ml) se purgó con Ar (3x). A la mezcla de reacción se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (0.284 g,

0.334 mmol). El vial para microondas se selló, y la reacción se calentó en un microondas a 115 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener *N*-[(10E,13*S*)-3-(difluorometil)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.106 g, 30 % de rendimiento) como un residuo marrón. MS (ESI) *m/z*: 420.1 $(M+H)^+$.

134C. Preparación de *N*-[(13*S*)-3-(difluorometil)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

Una solución naranja-marrón transparente de *N*-[(10E,13*S*)-3-(difluorometil)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.105 g, 0.250 mmol) en EtOH (5.0 ml) se purgó con Ar durante varios min. A continuación, se agregó 10 % de Pd/C (0.027 g, 0.025 mmol), y la suspensión se presurizó con gas de H_2 a 55 psi(3.86kg/cm^2). Después de 17 h, se agregó CELITE®. La reacción se filtró a través de un filtro de nylon, que se eluyó con EtOH para obtener una solución naranja transparente. El filtrado se concentró para obtener un residuo naranja transparente. La purificación mediante

cromatografía de fase inversa produjo, después de la neutralización de las fracciones con $NaHCO_3$ saturado y la concentración, un sólido blanco. El sólido se dividió en EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener *N*-[(13*S*)-3-(difluorometil)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca- 1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.0518 g, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 422.1 $(M+H)^+$.

134D. Preparación de (13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, *bis*-clorhidrato

Una solución incolora transparente de *N*-[(13*S*)-3-(difluorometil)-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.0518 g, 0.123 mmol) en 4 M HCl en dioxano (1.54 ml, 6.15 mmol) se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 min, se formó un precipitado blanco. Después de 1 h, la reacción se concentró para obtener (13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, *bis*-clorhidrato (0.0503 g, 104 % de

rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) ***m/z***: 322.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (dd, ***J***=60.0, 57.2 Hz, 1H), 7.58 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.61 (dd, ***J***=11.1, 5.1 Hz, 1H), 2.45 (ddd, ***J***=12.6, 7.4, 2.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 0.84 - 0.73 (m, 1H). RMN-^{19}F (471MHz, CD_3OD) δ -89.17 (d, ***J***=228.9 Hz, 1F), -98.00 (d, ***J***=227.5 Hz, 1F).

134E. Preparación de (13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato

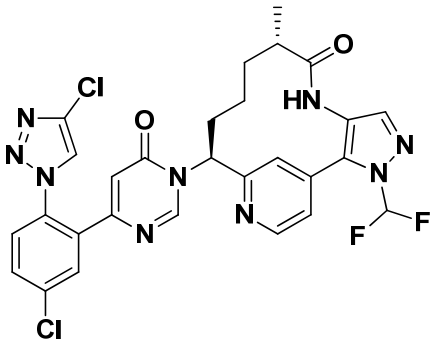
A un vial de 1 dram que contenía una suspensión amarilla de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.016 g, 0.051 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, y HATU (0.025 g, 0.066 mmol) en ACN (0.51 ml) se agregó DBU (0.011 ml, 0.076 mmol). La solución amarilla-naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Durante ese tiempo, la solución se tornó de color amarillo opaco-naranja. Luego, se agregó una solución amarilla transparente de (13***S***)-13-amino-3-(difluorometil)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, ***bis***-

clorhidrato (0.020 g, 0.051 mmol) y DBU (0.015 ml, 0.101 mmol) en DMF (0.51 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se inactivó con NH_4Cl saturado. La mezcla se dividió en EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo amarillo transparente que pesaba 0.040 g. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo (13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato (0.0175 g, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 612.2 $(M+H)^+$ y 614.1 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6, 60 °C) δ 9.28 (s, 1H), 8.78 (d, ***J***=0.5 Hz, 1H), 8.72 (d, ***J***=5.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.91 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.89 (t, ***J***=57.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.72 (d, ***J***=8.5 Hz, 1H), 7.64 (d, ***J***=0.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, ***J***=5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.32 (d, ***J***=0.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, ***J***=12.7, 4.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 3H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 0.76 - 0.66 (m, 1H). RMN-^{19}F (471MHz, DMSO-d_6) δ -73.75 (br. s), -90.34 (d, ***J***=227.4 Hz), -95.01 (d, ***J***=228.9 Hz). HPLC analítica (Método A): RT = 7.78 min, pureza =

99.8%.

Ejemplo 135

Preparación de (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



135A. Preparación de ((1*S*)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-(2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo.

A un matraz de fondo redondo de 250 ml, de 3 cuellos, purgado con N_2 se agregó una solución de (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1.8 g, 4.74 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 30C, y EtOAc (20 ml). La solución se enfrió a -10 °C, y se agregaron ácido (±)-2-metilbut-3-enoico (0.475 g, 4.74 mmol), piridina (0.767 ml, 9.49 mmol), y T3P® (4.24 ml, 7.12 mmol). El baño de enfriamiento se retiró, y la solución se calentó a

temperatura ambiente y luego se agitó durante un período de 20 h. Se agregaron agua (15 ml) y EtOAc (15 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc produjo ((1***S***)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-(2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de ***terc***-butilo racémico (1.7 g, 3.50 mmol, 74 % de rendimiento). MS(ESI) ***m/z:*** 462.4 $[M+H]^+$.

135B1. Preparación de *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo y 135B2. *N*-[(9*S*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

A un matraz de fondo redondo de 500 ml, de 3 cuellos, purgado con N_2, se agregó una solución de ((1***S***)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-(2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de ***terc***-butilo (1.7 g, 3.68 mmol) en EtOAc (175 ml). La solución se roció con Ar durante 15 min. Se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (0.782 g, 0.921 mmol) en una porción. La mezcla de

reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se retiró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH para obtener (se separaron los diastereómeros) *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.33 g, 0.75 mmol, 20 % de rendimiento) y *N*-[(9*S*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.34 g, 0.77 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. Ambos diastereómeros : MS(ESI) *m/z:* 434.3 $[M+H]^+$.

135C. Preparación de *N*-[(9*S*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo

Se agregó Pd/C (0.082 g, 0.078 mmol) a un matraz de hidrogenación Parr de 100 ml que contenía una solución de *N*-[(9*S*,10*E*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.33 g, 0.775 mmol) en EtOH (15 ml). El matraz se purgó con N_2, se presurizó a 55 psi (3.86kg/cm^2) de H_2 y se agitó durante 5 h. La reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró para obtener *N*-

[(9*S*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.3 g, 0.654 mmol, 84% de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS (ESI) *m/z:* 436.3 $[M+H]^+$.

135D. Preparación de (9*S*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Se agregó HCl 4 N en dioxano (5.00 ml, 20.0 mmol) a una solución de *N*-[(9*S*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.300 g, 0.689 mmol) en MeOH (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró para obtener (9*S*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, bis-clorhidrato (0.24 g, 0.644 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido marrón que luego se disolvió en MeOH (1 ml) para obtener una solución marrón transparente. La solución se agregó a un cartucho de resina AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP previamente enjuagado. La filtración por gravedad, que se eluyó con MeOH, produjo un filtrado transparente, levemente amarillo. La concentración produjo (9*S*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-

metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.18 g, 94 %) como un sólido amarillo pálido. MS(ESI) ***m/z:*** 336.3 $[M+H]^+$.

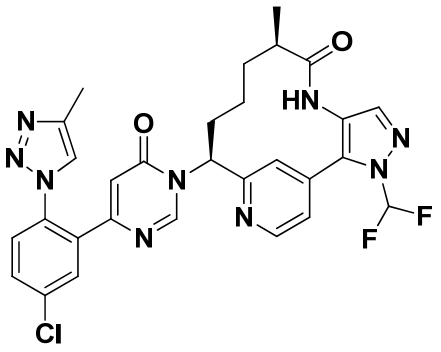
135E. Preparación de trifluoroacetato de (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.221 g, 0.716 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, y (9*S*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.021 g, 0.062 mmol) para obtener trifluoroacetato de (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.16 g, 0.205 mmol, 29 % de rendimiento). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.75 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H),

8.37 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 3H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.08 (dd, *J*=12.9, 4.3 Hz, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.09 - 1.90 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.28 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.93 - 0.81 (m, 1H). MS(ESI) *m/z*: 626.3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (Método A): RT = 9.03 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 1.7 nM, Calicreína plasmática Ki = 35 nM.

Ejemplo 136

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



136A. Preparación de trifluoroacetato de 4-[5-cloro-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina

A una solución amarilla transparente enfriada (0 °C) de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0.095 g, 0.403

mmol), preparada como se describió en el Intermediario 8A, en EtOH (5.0 ml) se agregó base de Hunig (0.42 ml, 2.42 mmol). Después de 10 min, una suspensión de ***N'***-[(2E)-1,1-dicloropropan-2-ilidene]-4-metilbenceno-1-sulfonohidrazida (0.242 g, 0.52 mmol) en ACN (3.3 ml) se agregó por goteo. La solución naranja resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de 23 h, la reacción se detuvo y se concentró para obtener un aceite marrón oscuro. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo, después de la concentración, 4-[5-cloro-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina, trifluoroacetato (0.0499 g, 30 % de rendimiento) como un aceite amarillo transparente. MS (ESI) ***m/z***: 302.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.88 (d, ***J***=0.8 Hz, 1H), 7.85 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, ***J***=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, ***J***=8.5 Hz, 1H), 6.59 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.33 (d, ***J***=0.8 Hz, 3H).

136B. Preparación de 6-[5-cloro-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol

Una solución amarilla transparente de 4-(5-cloro-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina, TFA (0.0499 g, 0.12 mmol) en AcOH (1.20 ml) y 48 % de HBr acuoso (0.68 ml, 6.00 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró para obtener un sólido amarillo. El sólido amarillo

se suspendió en EtOAc y se agregó $NaHCO_3$ saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener un sólido blancuzco que pesaba 0.032 g. El sólido se suspendió en EtOAc (1 ml) y se sometió a ultrasonido. El sólido se recolectó mediante filtración, se enjuagó con EtOAc, se secó al aire y se secó al vacío para obtener 6-[5-cloro-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (0.0144 g, 40% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) ***m/z***: 288.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, ***J***=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.60 (d, ***J***=8.5 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.36 (s, 3H).

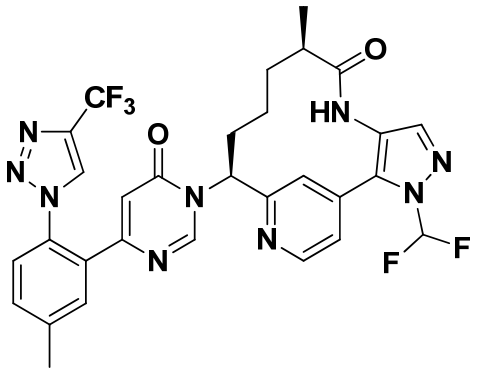
136C. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (0.0070 g, 32 % de rendimiento) se preparó de manera similar al

procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-[5-cloro-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1- il)fenil]pirimidin-4-ol y (9***R***,13***S***)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada en el Intermediario 30. MS (ESI) ***m/z***: 606.3 $(M+H)^+$ y 608.2 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.73 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, ***J***=0.8 Hz, 1H), 7.88 (d, ***J***=2.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (dd, ***J***=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.67 (m, 1H), 7.65 (t, ***J***=60.0 Hz, 1H), 7.59 (d, ***J***=8.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 6.18 (d, ***J***=0.8 Hz, 1H), 6.02 - 5.97 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 4H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 0.99 (d, ***J***=6.9 Hz, 3H), 0.67 - 0.52 (m, 1H). RMN-^{19}F (471MHz, CD_3OD) δ -74.24 (s), -75.74 (s), -77.66 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 7.55 min, pureza = 99.8%; Factor XIa Ki = 2.2 nM, Calicreína plasmática Ki = 630 nM.

Ejemplo 137

Preparación de (9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-13-(4-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

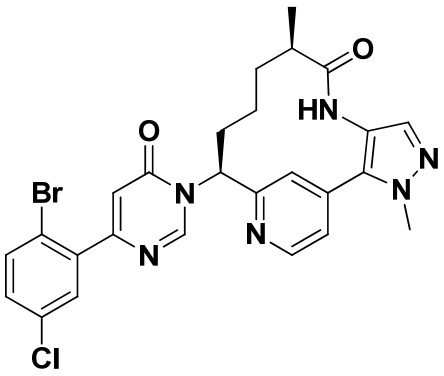


(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-13-(4-{5-metil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo-[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (11 mg, 24%) se preparó de manera similar al Ejemplo 56 usando 6-(5-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describió en el Ejemplo 119D y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparado como se describió en el Ejemplo 30. MS (ESI) *m/z*: 640.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) d 8.85 - 8.74 (m, 3H), 7.84 - 7.67 (m, 4H), 7.59 - 7.53 (m, 3H), 6.47

(s, 1H), 6.05 (dd, J=12.8, 4.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, J=6.7, 3.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.64 - 1.50 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.65 (br. s., 1H)HPLC analítica (Método A): RT = 8.85 min, pureza = 99%; Factor XIa Ki = 0.32 nM, Calicreína plasmática Ki = 132 nM.

Ejemplo 138

Preparación de (9R,13S)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

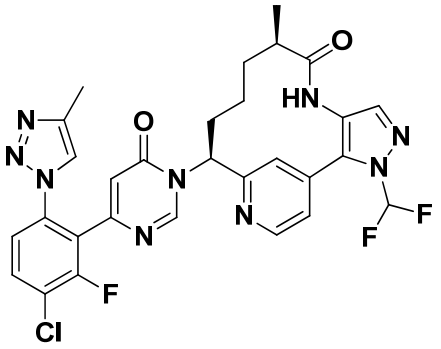


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (160 mg, 46.8 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, reemplazando 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (22.8 mg, 0.067 mmol), preparado como se describió en el

Intermediario 15, con 6-(2-bromo-5-clorofenil)pirimidin-4-ol (143 mg, 0.501 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 44. MS (ESI) ***m/z***: 567.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.75 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (dd, ***J***=8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.05 (dd, ***J***=12.5, 4.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.70 - 1.43 (m, 2H), 1.02 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.82 - 0.66 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.45 min, 99.9% de pureza; Factor XIa Ki = 23 nM, Calicreína plasmática Ki = 420 nM.

Ejemplo 139

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il) fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1

-il)

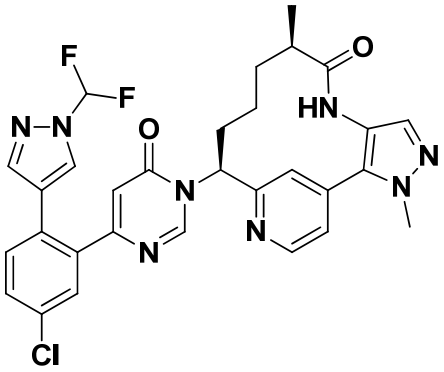
fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo

[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.0174 g, 62 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, preparado en el Ejemplo 137B, y (9***R***,13***S***)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparado como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) ***m/z***: 624.3 $(M+H)^+$ y 626.2 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 9.52 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.75 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.89 (d, ***J***=0.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, ***J***=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, ***J***=0.8 Hz, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.65 (t, ***J***=58.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.05 - 5.99 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 4H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 0.99 (d, ***J***=7.2 Hz, 3H), 0.69 - 0.53 (m, 1H). RMN-^{19}F (471MHz, CD_3OD) δ -74.25 (s), -75.75 (s), -115.22 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 7.54 min, pureza = 99.8%; Factor XIa Ki = 0.63 nM, Calicreína plasmática Ki = 119 nM.

Ejemplo 140

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[1-

(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



140A. Preparación de 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina.

A un vial sellable se agregaron 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina (0.08 g, 0.267 mmol), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0.072 g, 0.294 mmol), KH_2PO_4 acuoso 3 M (0.27 ml, 0.81 mmol) y THF (2.67 ml). Se hizo burbujear Ar a través de la mezcla de reacción durante varios min y se agregó (DtBPF)$PdCl_2$ (8.70 mg, 0.013 mmol). El vial se selló y se calentó a 90 °C durante 15 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0.05 g, 56 % de rendimiento) como un

sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 337.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.17 (t, ***J***=54.0 Hz, 1H), 6.61 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

140B. Preparación de 6-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol.

Una solución transparente de 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0.05 g, 0.148 mmol) en HOAc (0.742 ml) y 48 % de HBr acuoso (0.84 ml, 7.42 mmol) se calentó a 65 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Se agregó Et_2O (3 ml), y la mezcla se sometió a ultrasonido. El sólido se recolectó mediante filtración y se enjuagó con Et_2O (2 ml), se secó al aire para obtener 6-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.03 g, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 323.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.20 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61 - 7.27 (m, 5H), 6.40 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H).

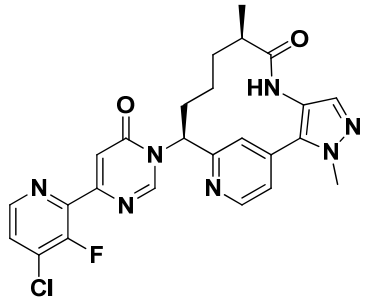
140C. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10 mg, 32 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol (14.01 mg, 0.043 mmol). MS (ESI) *m/z*: 605.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 - 7.25 (m, 7H), 6.42 (s, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.67 - 1.42 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.81 - 0.65 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.18 min, 98.5% de pureza; Factor XIa Ki = 9 nM, Calicreína plasmática Ki = 910 nM.

Ejemplo 141

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



141A. Preparación de 4-metoxi-6-(tributilstannil)pirimidina.

A un matraz de fondo redondo se agregaron 4-cloro-6-metoxipirimidina (3.15 g, 21.79 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexabutildistannano (10.92 ml, 21.79 mmol), tolueno (50 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (1.259 g, 1.090 mmol). La reacción se purgó con Ar y luego se agitó a 120 °C durante la noche. La reacción luego se dividió en EtOAc (30 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl saturada (20 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante sistema ISCO (gradiente de 0-30 % EtOAc/Hex) para obtener 4-metoxi-6-(tributilstannil)pirimidina (200 mg, 0.501 mmol, 2.3% de rendimiento) como un líquido transparente. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 6.94 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 3.97

(s, 3H), 1.60 - 1.55 (m, 6H), 1.36 - 1.32 (m, 6H), 1.20 - 1.13 (m, 6H), 0.96 - 0.91 (m, 9H) ; MS (ESI) m/z: 401.1 $(M+H)^+$.

141B. Preparación de trifluoroacetato de 4-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-metoxipirimidina

A un tubo sellado se agregaron 2-bromo-3-fluoro-4-metilpiridina (25.7 mg, 0.135 mmol), 4-metoxi-6-(tributilstannil)pirimidina (45 mg, 0.113 mmol), tolueno (1.5 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (13.03 mg, 0.011 mmol). La reacción se purgó con Ar y luego se selló y se agitó a 120 °C durante la noche. La reacción se dividió en EtOAc (25 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl saturada (10 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 4-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-metoxipirimidina, trifluoroacetato (20 mg, 0.060 mmol, 53.2 % de rendimiento) como una sal púrpura. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (s, 1H), 8.59 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 4.23 (s, 3H), 2.51 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z: 220.1 $(M+H)^+$.

141C. Preparación de 6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-ol

A un matraz de fondo redondo se agregaron 4-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-metoxipirimidina (20 mg, 0.060 mmol), AcOH (0.5 ml) y HBr (0.34 ml, 3.00 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante 45 min. Luego se agregó tolueno (25

ml), y la reacción se concentró. El residuo luego se dividió en EtOAc (25 ml) y $NaHCO_3$ saturado (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (15 ml) y NaCl saturada (15 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-ol (10 mg, 0.049 mmol, 81% de rendimiento) como un aceite. MS (ESI) m/z: 206.1 $(M+H)^+$.

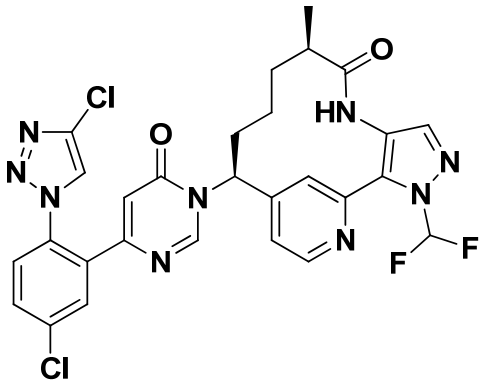
141D. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14 mg, 22 µmol, 41.4 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-ol (15.3 mg, 0.053 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (16 mg, 0.053 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 32. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.21 (br. s., 1H), 8.76 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (br. s., 1H), 7.56 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.15 (br. s., 1H), 6.10 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 4.07 (s,

3H), 2.74 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 2.51 (br. s., 3H), 2.40 (br. s., 1H), 2.13 (br. s., 2H), 1.66 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 1H), 1.04 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.75 (br. s., 1H) ; MS (ESI) m/z: 488.2 $(M+H)^+$. HPLC analítica (Método A): RT = 6.97 min, pureza = 97.0%; Factor XIa Ki = 110 nM, Calicreína plasmática Ki = 2.200 nM.

Ejemplo 142

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

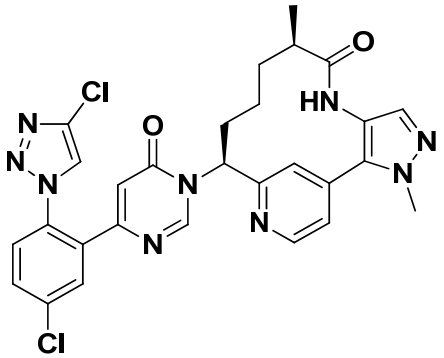


Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo-[12.3.1.02,6]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14.2 mg, 24%) se preparó de manera similar a Ejemplo 56, mediante el uso de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el

Intermediario 9, y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.02,6]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 37. MS (ESI) ***m/z***: 626.1 $(M+H)^+$ y 628.1 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.35 - 8.13 (m, 3H), 7.85 (s, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 1H), 5.67 - 5.63 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.59 - 1.54 (m, 1H), 1.30 - 1.21 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.54 min, pureza = 99%; Factor XIa Ki = 0.4 nM, Calicreína plasmática Ki = 90 nM.

Ejemplo 143

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de

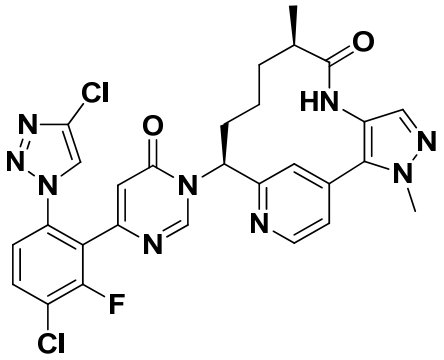
(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, (9.7 mg, 21 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, reemplazando 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol con 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (20 mg, 0.065 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9.

MS (ESI) *m/z*: 590.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.98 (dd, *J*=12.5, 3.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (td, *J*=6.5, 3.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.74 - 0.61 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 11.54 min, pureza = 99 %; Factor XIa Ki = 0.17 nM, Calicreína plasmática Ki = 20 nM.

Ejemplo 144

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octa

deca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

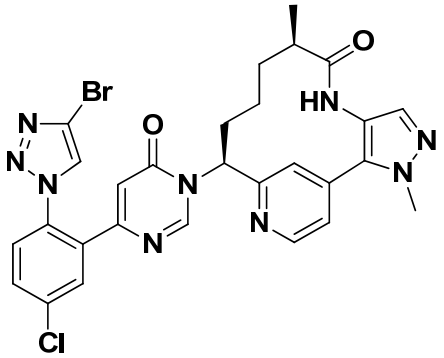


(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (9.9 mg, 22 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol (20 mg, 0.061 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 10. MS (ESI) *m/z*: 608.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (dd, *J*=8.5, 7.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (dd, *J*=8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.00 (dd, *J*=12.8, 4.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.29 (t, *J*=12.9 Hz, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.67 (m., 1H). RMN-^{19}F (471 MHz, CD_3OD) δ -76.98 (s), -115.06 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 11.58 min, pureza = 98.5 %; Factor

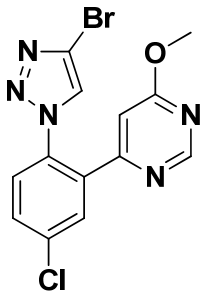
XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 6 nM.

Ejemplo 145

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



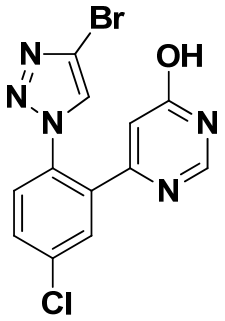
145A. Preparación de 4-[5-cloro-2-(4-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina.



4-[2-(4-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-metoxipirimidina (114 mg, 56.0 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito para la preparación de 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxi pirimidina, como se describió en el Intermediario 9D,

reemplazando NCS por NBS (346 mg, 1.945 mmol). MS(ESI) ***m/z:*** 368.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.75 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (dd, ***J***=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

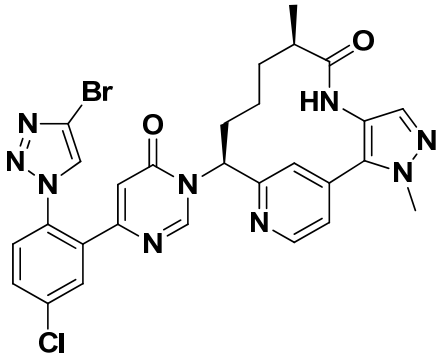
145B. Preparación de 6-[2-(4-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]pirimidin-4-ol.



6-[2-(4-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil] pirimidin-4-ol (47 mg, 42.9 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Intermediario 9E, reemplazando 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina con 4-[2-(4-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-metoxipirimidina (114 mg, 0.311 mmol). MS(ESI) ***m/z:*** 354.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, ***J***=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H)

145C. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-

oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

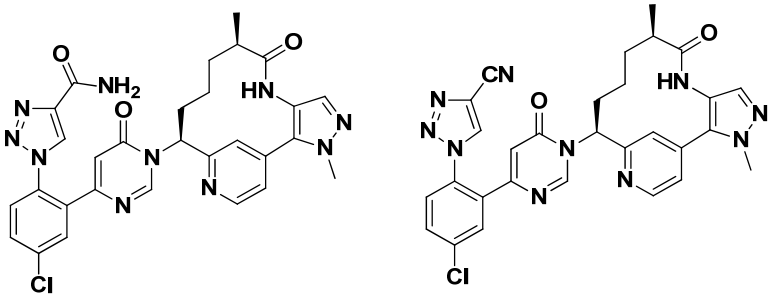


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(4-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (18.7 mg, 36.3 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-[2-(4-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]pirimidin-4-ol (23.6 mg, 0.067 mmol). MS (ESI) *m/z*: 636.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.73 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.53 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.97 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=7.0

Hz, 3H), 0.77 - 0.60 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 10.12 min, pureza = 96.9%; Factor XIa Ki = 0.13 nM, Calicreína plasmática Ki = 18 nM.

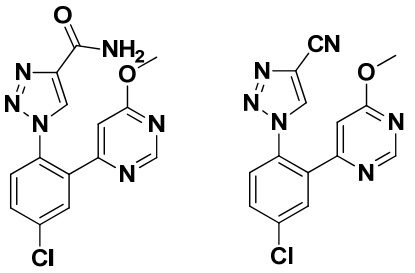
Ejemplos 146 y 147

Preparación de trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida y trifluoro acetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



146A. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida y 147A. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-

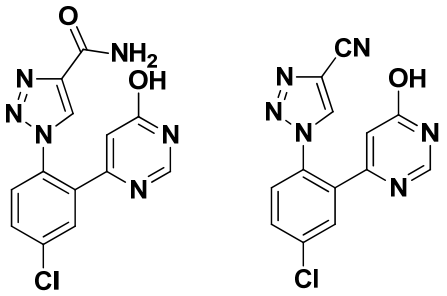
carbonitrilo



A una suspensión de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (150 mg, 0.45 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 18A, en DCM (1 ml) se agregó TFAA (0.3 ml, 2.12 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se concentró hasta secarse, se dividió en $NaHCO_3$ saturado y EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y luego se purificaron mediante cromatografía de fase normal para obtener 1-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (80 mg, 53.3 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 331.3 $(M+H)^+$. y 1-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (60.5 mg, 21.3 % de rendimiento), que se usaron en la siguiente etapa en el estado en que se encontraban. MS (ESI) *m/z*: 331.3.

146B. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida y 147B. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-

hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



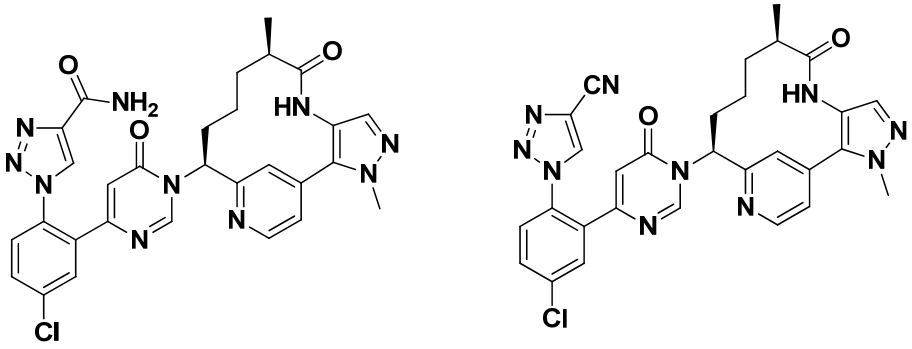
A una suspensión de una mezcla 1:1 de 1-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo y 1-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (60.5 mg, 0.194 mmol) en ACN (1 ml) se agregó TMSI (12 µl, 0.88 mmol), y la solución se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se vertió en $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10 % y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta secarse, luego se suspendieron en DCM. El sólido amarillo insoluble se filtró para obtener una mezcla 5:3 de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida y 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (15 mg), que se usó en la siguiente etapa en el estado en que se encontraba. MS(ESI) *m/z:* 317.3 , 299.3 $(M+H)^+$.

El filtrado se concentró, luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (20 mg, 34.6 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

MS(ESI) ***m/z:*** 299.3 RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, ***J***=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H).

146C. Preparación de trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida y

147C. Preparación de trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo



A un vial de centelleo que contenía una mezcla de 1-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo y 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (15 mg, 0.050 mmol) en ACN (1 ml), se agregaron HATU (24.8 mg, 0.065 mmol) y DBU

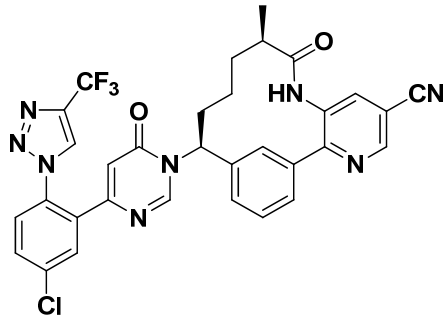
(11 µl, 0.075 mmol). Después de 20 min, se agregaron una solución de (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (18.4 mg, 0.061 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 32, en ACN (0.5ml) y DMF (0.1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener dos productos.

1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, trifluoroacetato (3.8 mg, 10.5 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 599.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.51 (dd, *J*=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.96 (dd, *J*=12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.74 - 0.60 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.06 min, pureza = 98.4%; Factor XIa Ki = 0.44 nM, Calicreína plasmática Ki = 99 nM.

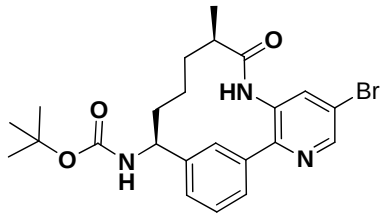
1-(4-cloro-2-{1-[(9***R***,13***S***)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraaza triciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo, trifluoroacetato (1.7 mg, 4.9 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 581.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.73 (d, ***J***=4.6 Hz, 2H), 7.90 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.67 (m, 2H), 7.51 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.46 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 5.97 (dd, ***J***=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 1H), 1.52 - 1.39 (m, 1H), 1.01 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.71 (m, 1H). HPLC analítica (método A): RT = 10.08 min, pureza = 99.2%; Factor XIa Ki = 0.11 nM, Calicreína plasmática Ki = 20 nM.

Ejemplo 148

Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-carbonitrilo



148A. Preparación de N-[(10R,14S)-5-bromo-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo



N-[(10R,14S)-5-bromo-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de terc-butilo se preparó (0.1 g, 49% de rendimiento, sólido oscuro) de manera similar al Ejemplo 81C, reemplazando 2-bromo-5-metoxipiridin-3-amina por 2,5-dibromopiridin-3-amina.

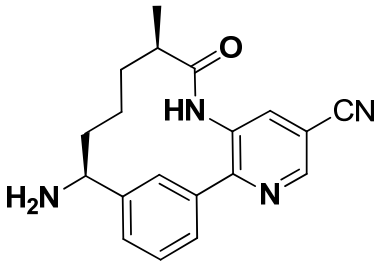
LCMS $(M+H)^+$ 474-476.08

148B. Preparación de N-[(10R,14S)-5-ciano-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

A *N*-[(10R,14S)-5-bromo-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.1 g, 0.211 mmol) en un tubo de microondas, se agregaron $Zn(CN)_2$ (0.037 g, 0.316 mmol), Zn (4.13 mg, 0.063 mmol) y DMF (2.1 ml). La mezcla se purgó con Ar durante varios min. Se agregó $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (10.77 mg, 0.021 mmol). La reacción se selló y se calentó a 80 °C durante 18 h. La reacción se dividió con agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando 100 % de DCM a 10 % de MeOH como eluyentes para obtener N-[(10R,14S)-5-ciano-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17 -hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 22.56 % de rendimiento). LCMS $(M+H)^+$ 421.3

148C. Preparación de (10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]

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



N-[(10R,14S)-5-ciano-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.02 g, 0.048 mmol), Ejemplo 148B, se desprotegió, y la base libre se produjo de manera similar al Ejemplo 81D para obtener (10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaene-5-carbonitrilo (13 mg, 85%) como un sólido de color tostado. LCMS $(M+H)^+$ 321.3.

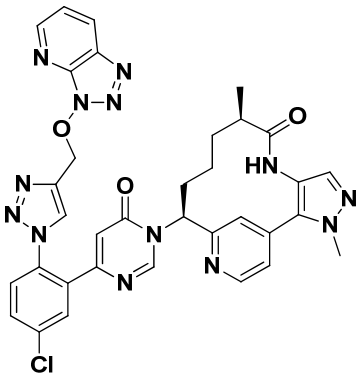
148D. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-carbonitrilo

A 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, descrito en el Intermediario 15, (0.014 g, 0.041 mmol) y HATU (0.020 g, 0.053 mmol) en un vial pequeño se agregó DBU (9.17 µl, 0.061 mmol) en ACN (0.2 ml). Después de 30 min, se agregó (10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]n

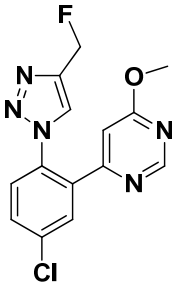
onadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-carbonitrilo en DMF (0.4 ml). Después de 18 h, la reacción se diluyó con DMF, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa usando PHENOMENEX® Luna de 30 x 100 mm, 5µ (10:90 ACN/H_2O a 90:10 ACN/H_2O, 0.1% de TFA) (20 % de B de inicio, gradiente de 14 min) para obtener (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-9-oxo-3,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-5-carbonitrilo (4.9 mg, 14%) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z: 645.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.98 - 8.94 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.60 (t, ***J***=7.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.49 - 6.46 (m, 1H), 5.81 (dd, ***J***=12.7, 3.4 Hz, 1H), 2.56 (d, ***J***=7.0 Hz, 1H), 2.31 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.93 (d, ***J***=7.3 Hz, 1H), 1.58 (d, ***J***=7.3 Hz, 1H), 1.46 (d, ***J***=6.8 Hz, 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.26 - 1.21 (m, 1H), 1.17 (s, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 9.37 min, pureza = 90%; Factor XIa Ki = 1.8 nM, Calicreína plasmática Ki = 120 nM.

Ejemplo 149

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-({3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi}metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidro pirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



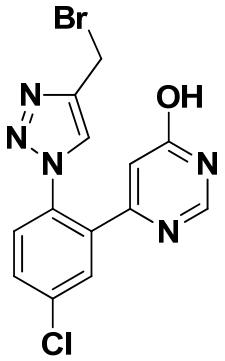
149A. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina



A una solución de {1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metanol (95 mg, 0.3 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 16A, en DCM (6 ml) se agregó DAST (0.040 ml, 0.300 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se

inactivó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 4-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (56 mg, 0.175 mmol, 58.4 % de rendimiento) como un aceite transparente. MS(ESI) ***m/z:*** 320.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, ***J***=2.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 6.46 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 3H). RMN-^{19}F (376MHz, $CDCl_3$) δ -208.23 (s).

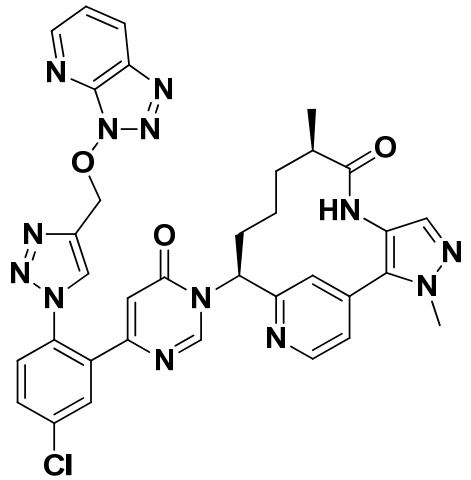
149B. Preparación de 6-{2-[4-(bromometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenil} pirimidin-4-ol



Una solución de 4-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (56 mg, 0.175 mmol) en 33 % de HBr en AcOH (0.5 ml, 4.14 mmol) se calentó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró hasta obtener la mitad del volumen, luego se agregó 48 % de HBr acuoso (0.2 ml) y se calentó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró, y el

residuo se dividió en EtOAc y $NaHCO_3$ saturada. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de fase normal para obtener 6-{2-[4-(bromometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenil}pirimidin-4-ol. MS(ESI) ***m/z:*** 368.2$(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 6.38 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H).

149C. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-({3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi}metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



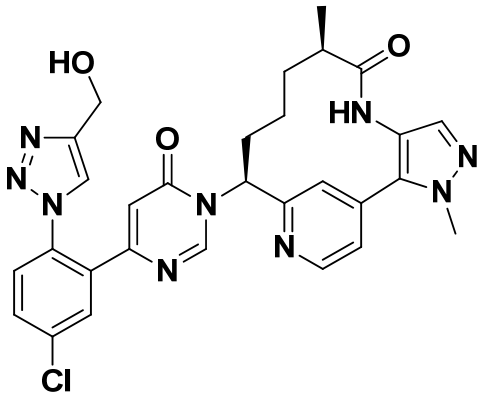
(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-({3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-

iloxi}metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (12.1 mg, 42.1 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-{2-[4-(bromometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenil} pirimidin-4-ol (12.3 mg, 0.033 mmol). MS (ESI) ***m/z***: 704.24 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.82 - 8.71 (m, 2H), 8.66 - 8.60 (m, 2H), 8.57 (d, ***J***=8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, ***J***=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, ***J***=8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.51 (d, ***J***=4.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.86 (d, ***J***=11.3 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.03 - 3.91 (m, 3H), 3.55 (m., 1H), 2.62 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.05 (d, ***J***=10.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 0.85 (d, ***J***=6.7 Hz, 3H), 0.39 (m., 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1.41 min, pureza = 95 %; Factor XIa Ki = 3.4 nM, Calicreína plasmática Ki = 310 nM.

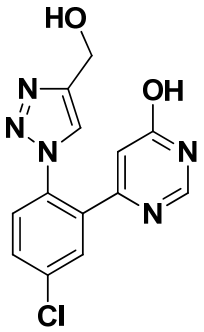
Ejemplo 150

Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(hidroxilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$

]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



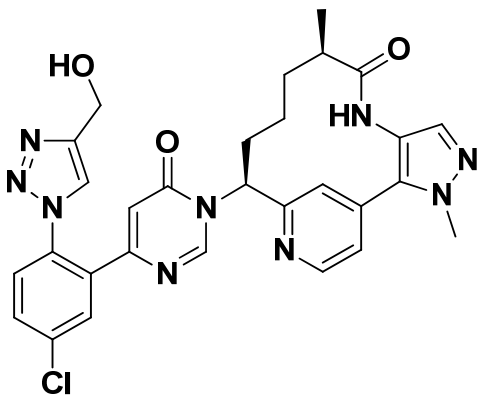
150A. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol.



Una solución de {1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}metanol (65 mg, 0.205 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 16A, en 33 % de HBr en AcOH (0.6 ml, 4.97 mmol) se calentó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró hasta obtener la mitad del volumen, luego se agregó 48 % de HBr acuoso (0.2 ml) y se calentó a 85 °C durante 1 h. La reacción se concentró, y el residuo se

dividió en EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de fase normal para obtener 6-{5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (13 mg, 20.9 % de rendimiento). MS(ESI) ***m/z:*** 304.4(M+H)$^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.59 (dd, ***J***=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 2H).

150B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

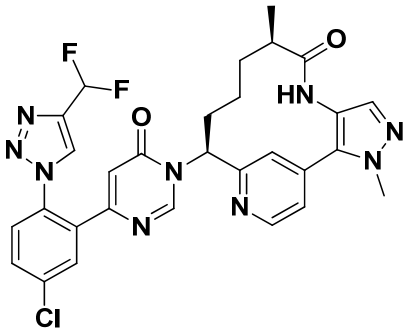


(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (1.5 mg, 4.7 % de rendimiento) se

preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-(hidroxilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (13.19 mg, 0.043 mmol). MS (ESI) ***m/z***: 586.20 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.68 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, ***J***=1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, ***J***=6.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.56 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.90 - 5.82 (m, 1H), 4.57 (d, ***J***=4.9 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.40 - 1.29 (m, 1H), 0.88 (d, ***J***=6.7 Hz, 3H), 0.46 - 0.35 (m, 1H). HPLC analítica (método C): RT = 1.19 min, pureza = 92 %; Factor XIa Ki = 7.3 nM, Calicreína plasmática Ki = 1,400 nM.

Ejemplo 151

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

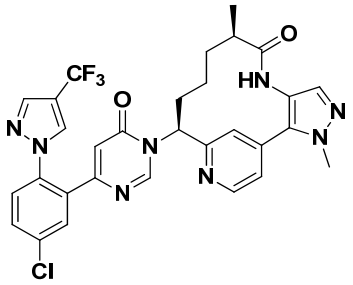


(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (10 mg, 20.4 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (21.62 mg, 0.067 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 16. MS (ESI) *m/z*: 606.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.53 (t, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.52 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.14 - 6.84 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.97 (dd,

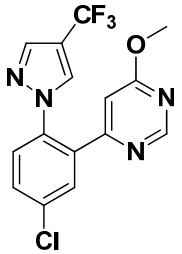
J=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (td, *J*=6.7, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (qd, *J*=8.5, 4.7 Hz, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.45 (ddd, *J*=14.6, 9.8, 5.3 Hz, 1H), 1.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.69 (m, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -77.76 (s), -114.46 (s). HPLC analítica (método A): RT = 7.81 min, pureza = 98.7 %; Factor XIa Ki = 0.27 nM, Calicreína plasmática Ki = 54 nM.

Ejemplo 152

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

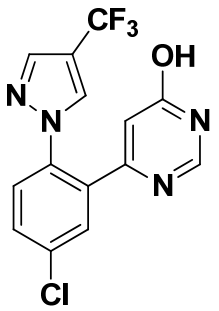


152A. Preparación de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina.



A una solución de 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (34.2 mg, 0.251 mmol) en DMF (698 µl) se agregó NaH (12.57 mg, 0.314 mmol) en 2 porciones, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó 4-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (50 mg, 0.210 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 5A, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y MeOH, luego se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (60 mg, 32.3 % de rendimiento) MS(ESI) ***m/z:*** 355.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 6.36 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 3H).

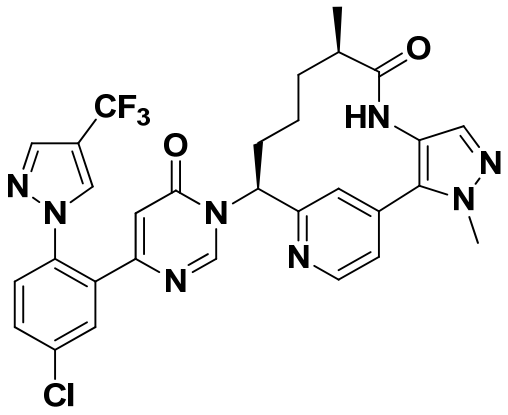
152B. Preparación de 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1- il)fenil)pirimidin-4-ol.



6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (23 mg, 25.5 % de rendimiento) se

preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Intermediario 9E, mediante el uso de 4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-6-metoxipirimidina (60 mg, 0.169 mmol). MS(ESI) ***m/z:*** 341.3(M+H)$^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 6.27 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H).

152C. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

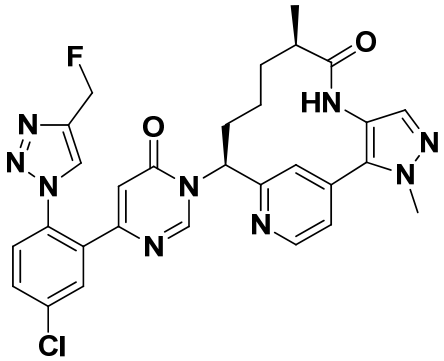


(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (20 mg, 40.2 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-{5-cloro-2-[4-

(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (22.76 mg, 0.067 mmol). MS (ESI) ***m/z***: 623.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.71 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.52 (dd, ***J***=5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.20 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 5.98 (dd, ***J***=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70 (td, ***J***=6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.30 (tt, ***J***=12.7, 4.4 Hz, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 1H), 1.47 (ddd, ***J***=14.9, 9.8, 5.3 Hz, 1H), 1.01 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.70 (m, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -57.99 (s), -77.75 (s). HPLC analítica (método A): RT = 8.98 min, pureza = 99.1 %; Factor XIa Ki = 10 nM, Calicreína plasmática Ki = 4.900 nM.

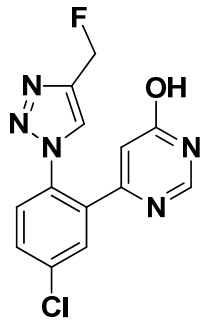
Ejemplo 153

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



153A. Preparación de

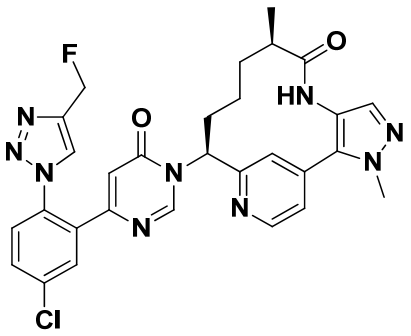
6-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol .



Una solución de 4-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil} -6-metoxipirimidina (35 mg, 0.109 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 149A, en ACN (1 ml) se trató con TMSI (75 µl, 0.55 mmol) y se calentó a 50 °C durante 6 h. La reacción se vertió en 10% $Na_2S_2O_3$.acuoso $NaHCO_3$ saturado se agregó y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentró, y se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 6-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (14 mg, 41.8 % de rendimiento). MS(ESI) ***m/z:*** 306.4$(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, ***J***=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.55 (d, ***J***=48.2 Hz, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, $CDCl_3$) δ -208.21 (s).

153B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-

[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

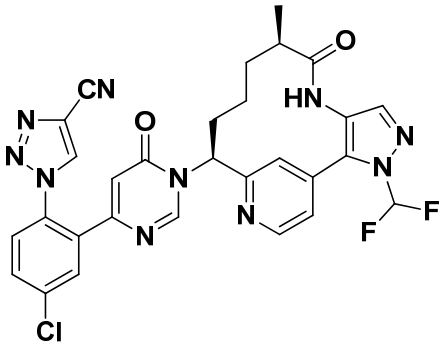


(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (12 mg, 37 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, reemplazando 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, con 6-{5-cloro-2-[4-(fluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (14 mg, 0.046 mmol). MS (ESI) *m/z*: 588.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.52 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.96 (dd, *J*=12.5, 4.2 Hz, 1H), 5.47 (d, *J*=48.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (td, *J*=6.7, 3.3 Hz, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.66 -

1.53 (m, 1H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.69 (m, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -77.74 (s), -207.90 (s). HPLC analítica (método A): RT = 7.01 min, pureza = 98.5 %; Factor XIa Ki = 1.4 nM, Calicreína plasmática Ki = 150 nM.

Ejemplo 154

Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo, trifluoroacetato.

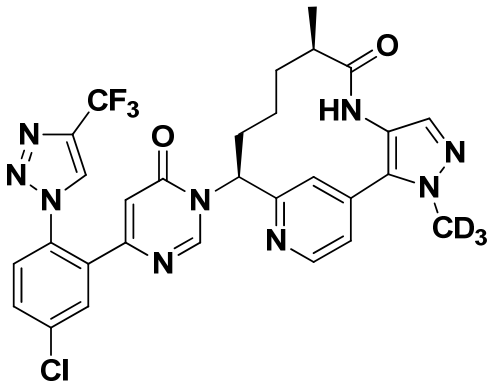


1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraaza triciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo, trifluoroacetato (8 mg, 18 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (17.81 mg, 0.060 mmol), preparado como se describió en el

Intermediario 18. MS (ESI) ***m/z***: 617.2 (M+H). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.89 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.63 (m, 5H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.47 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 5.99 (dd, ***J***=12.8, 4.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.40 (m, 2H), 0.99 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.71 - 0.54 (m, 1H). HPLC analítica (método A): RT = 9.04 min, pureza = 99.0 %; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 17 nM.

Ejemplo 155

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

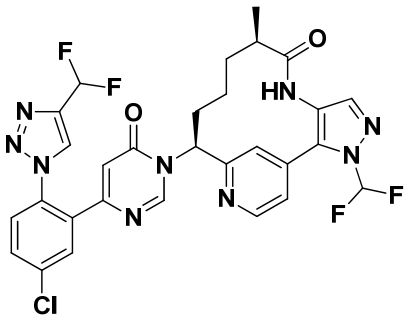


(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]

fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7

,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (11 mg, 30 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de (9***R***,13***S***)-13-amino-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15- tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 0.050 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 33. MS (ESI) ***m/z***: 627.3 (M+H). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 8.77 - 8.66 (m, 2H), 7.89 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.97 (dd, ***J***=12.4, 3.9 Hz, 1H), 2.76 - 2.62 (m, ***J***=6.5, 3.4, 3.4 Hz, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.00 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.78 - 0.63 (m, 1H). HPLC analítica (método A): RT = 8.64 min, pureza = 99.4 %; Factor XIa Ki = 0.14 nM, Calicreína plasmática Ki = 33 nM.

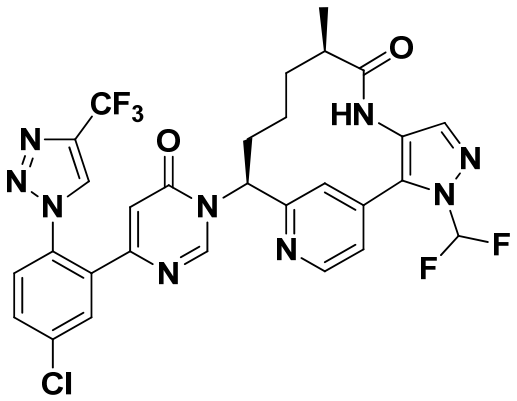
Ejemplo 156. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (22 mg, 57 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, usando 6-{5-cloro-2-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil} pirimidin-4-ol (16.41 mg, 0.051 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 16, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (17 mg, 0.051 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI)

m/z: 642.3 (M+H). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.72 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.53 (t, ***J***=1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.62 (m, 5H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 6.99 (t, ***J***=54.4 Hz, 1H), 6.35 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 6.00 (dd, ***J***=12.9, 4.7 Hz, 1H), 2.70 (td, ***J***=6.7, 3.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 0.99 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.68 - 0.52 (m, 1H). HPLC analítica (método A): RT = 10.94 min, pureza = 99.0 %; Factor XIa Ki = 0.22 nM, Calicreína plasmática Ki = 50 nM.

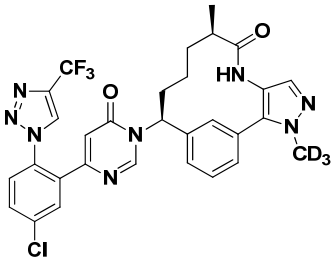
Ejemplo 157. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (20 mg, 50 % de

rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de (9***R***,13***S***)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (17 mg, 0.051 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) ***m/z***: 660.3 (M+H). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, ***J***=3.7 Hz, 2H), 8.71 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.89 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.62 (m, 5H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.00 (dd, ***J***=12.7, 4.5 Hz, 1H), 2.70 (td, ***J***=6.5, 3.0 Hz, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 1.91 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 0.99 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.70 - 0.51 (m, 1H). HPLC analítica (método A): RT = 9.74 min, pureza = 97.8 %; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 34 nM.

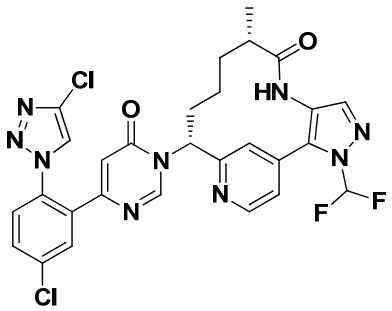
Ejemplo 158. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (12 mg, 36 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca -1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (16 mg, 0.053 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 36. MS (ESI) *m/z*: 626.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 6.47 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J*=12.8, 3.3 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J*=10.3, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.78

(m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 2H), 1.27 - 1.15 (m, 1H), 1.13 (d, *J*=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (método A): RT = 9.06 min, pureza = 99.2 %; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 8 nM.

Ejemplo 159. Preparación de (9*S*, 13R)-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



159A. Preparación de (R)-N-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

A un matraz de fondo redondo se agregaron 4-cloropicolinaldehído (5.0 g, 35.3 mmol), CH_2Cl_2 (100 ml), (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5.14 g, 42.4 mmol) y Cs_2CO_3 (34.5 g, 106 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante sistema ISCO (gradiente de 0-50 % EtOAc/Hep) para obtener (R)-N-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida (6.36 g, 26.0 mmol, 73.6% de rendimiento) como

un aceite transparente. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (dd, ***J***=5.3, 0.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, ***J***=2.0, 0.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, ***J***=5.3, 2.0 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z: 245.1 $(M+H)^+$.

159B. Preparación de (R)-N-((R)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

A un matraz de fondo redondo se agregaron (R)-N-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida (6.39 g, 26.1 mmol), THF (40 ml), 3-bromoprop-1-eno (3.39 ml, 39.2 mmol) e In (4.50 g, 39.2 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción luego se dividió en EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl (50 ml) saturado, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante sistema ISCO (gradiente de 0-100% EtOAv/Hep) para obtener (R)-N-((R)-1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5.67 g, 19.8 mmol, 76% de rendimiento) como un aceite transparente. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 - 8.41 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 5.71 (ddt, ***J***=17.1, 10.3, 6.9 Hz, 1H), 5.12 - 4.99 (m, 2H), 4.77 (d, ***J***=7.4 Hz, 1H), 4.48 (q, ***J***=6.8 Hz, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 2H), 1.30 - 1.27 (m, 9H); MS (ESI) m/z: 287.1 $(M+H)^+$.

159C. Preparación de (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo.

A un matraz de fondo redondo se agregaron (R)-N-((R)-1-

(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5.67 g, 19.77 mmol), MeOH (100 ml) y HCl 4 N en dioxano (24.71 ml, 99 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción luego se concentró para obtener un sólido blanco. A este sólido se agregaron CH_2Cl_2 (100 ml), Et_3N (5.51 ml, 39.5 mmol) y $(Boc)_2O$ (5.51 ml, 23.72 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) y NaCl (100 ml) saturado, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante sistema ISCO (gradiente de 0-50 % EtOAc/Hex) para obtener (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (4.92 g, 17.40 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite transparente. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.27 (d, ***J***=1.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, ***J***=5.2, 1.9 Hz, 1H), 5.80 - 5.60 (m, 1H), 5.49 (d, ***J***=5.8 Hz, 1H), 5.15 - 5.00 (m, 2H), 4.81 (d, ***J***=6.1 Hz, 1H), 2.67 - 2.50 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 9H) ; MS (ESI) m/z: 283.1 $(M+H)^+$.

159D. Preparación de (1-(4-(1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo.

A un matraz de fondo redondo se agregaron (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (2.54 g, 15.56 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0.507

g, 1.415 mmol), K_2CO_3 (5.87 g, 42.4 mmol), ácido piválico (0.433 g, 4.24 mmol) y dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se purgó con Ar durante 5 min. A esta mezcla se agregó $Pd(OAc)_2$ (0.159 g, 0.707 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La reacción luego se dividió en agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (200 ml) y NaCl saturado (200 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo que luego se purificó mediante sistema ISCO (gradiente de 0-60 % EtOAc/Hex) para obtener (1-(4-(1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (4.12 g, 10.06 mmol, 71.1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 - 8.78 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.23 - 6.96 (m, 1H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 5.59 (d, ***J***=5.8 Hz, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 2H), 4.93 (d, ***J***=5.8 Hz, 1H), 2.67 (t, ***J***=6.1 Hz, 2H), 1.46 (br. s., 9H) ; MS (ESI) m/z: 410.1 $(M+H)^+$.

159E. Preparación de (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo.

A un matraz de fondo redondo se agregaron (1-(4-(1-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (4.12 g, 10.06 mmol), Zn (2.63 g, 40.3 mmol) MeOH (40 ml) y AcOH (4 ml). La reacción se calentó a 40 °C durante 10 min. La reacción luego se

enfrió a temperatura ambiente y se dividió en EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ saturado, (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml) y NaCl saturado (100 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante sistema ISCO (gradiente de 0-30% $MeOH/CH_2Cl_2$) para obtener (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (3.37 g, 8.88 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 - 8.68 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, ***J***=5.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.00 (m, 1H), 5.80 - 5.67 (m, 1H), 5.59 (br. s., 1H), 5.10 (s, 1H), 5.07 (d, ***J***=4.4 Hz, 1H), 4.88 (d, ***J***=6.1 Hz, 1H), 2.66 (t, ***J***=6.2 Hz, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 9H) ; MS (ESI) m/z: 380.1 $(M+H)^+$.

159F. Preparación de ((1R)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-(2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo.

A un matraz de fondo redondo se agregaron (1-(4-(4-amino-1-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (R)-*terc*-butilo (3.37 g, 8.88 mmol), EtOAc (20 ml), ácido 2-metilbut-3-enoico (0.889 g, 8.88 mmol) y piridina (1.44 ml, 17.76 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo, y se agregó 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinan-2,4,6-trióxido (7.93 ml, 13.32 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción luego se

dividió en EtOAc (100 ml) y $NaHCO_3$ saturado (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante sistema ISCO (gradiente de 0-80% EtOAc/Hex) para obtener ((1R)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-(2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de terc-butilo (3.33 g, 7.22 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo. Era una mezcla de 2 diastereómeros. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 2H), 5.98 - 5.83 (m, 1H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.28 - 5.18 (m, 2H), 5.15 - 5.03 (m, 2H), 4.86 (br. s., 1H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 2.66 (br. s., 2H), 1.50 - 1.42 (m, 9H), 1.33 (dd, *J*=7.0, 4.5 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z: 462.2 $(M+H)^+$.

159G y 159H. Preparación de N-[(9S,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo y N-[(9R,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

A un matraz de fondo redondo se agregó ((1R)-1-(4-(1-(difluorometil)-4-(2-metilbut-3-enamido)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (3.33

g, 7.22 mmol) y EtOAc. Se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (1.531 g, 1.804 mmol) a la reacción. La reacción luego se sometió a reflujo en argón durante 2 días. La reacción se concentró. El residuo se purificó mediante sistema ISCO (gradiente de 0-100% EtOAc/Hex y luego 100 % de EtOAc). Los dos diastereómeros se separaron. El compuesto que salió de la columna en primer lugar fue 159G, N-[(9S,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (490 mg, 1.13 mmol, 15.7% de rendimiento). RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 6.87 (s, 1H), 6.41 (d, ***J***=7.5 Hz, 1H), 5.77 (ddd, ***J***=15.2, 11.0, 4.0 Hz, 1H), 4.89 - 4.70 (m, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 3.03 (d, ***J***=12.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (d, ***J***=6.6 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z: 434.1 $(M+H)^+$. El compuesto que salió de la columna en segundo lugar fue 159H, N-[(9R,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (460 mg, 1.06 mmol, 14.7% de rendimiento). RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.26 (d, ***J***=2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.68 (br. s., 1H), 6.28 (br. s., 1H), 5.84 - 5.69 (m, 1H), 5.47 - 5.32 (m, 1H), 4.82 (br. s., 1H), 3.11 - 2.90 (m, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m,

9H), 1.37 (d, ***J***=6.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 434.1 $(M+H)^+$.

159I. Preparación de N-[(9S,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos se agregaron N-[(9S,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (485 mg, 1.119 mmol), EtOH (35 ml) y PtO_2 (127 mg, 0.559 mmol). La reacción se agitó en un globo de H_2 durante 1 h. La reacción se filtró cuidadosamente a través de Celite®, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante sistema ISCO (gradiente de 0-10 % $MeOH/CH_2Cl_2$) para obtener N-[(9S,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (370 mg, 0.850 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido beige. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (m, ***J***=3.5 Hz, 1H), 6.81 (br. s., 1H), 5.81 (d, ***J***=7.9 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 2.62 (td, ***J***=6.5, 2.6 Hz, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 9H), 1.31 - 1.17 (m, 1H), 1.03 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.41 (d, ***J***=12.1 Hz, 1H) ; MS (ESI) m/z: 436.1 $(M+H)^+$.

159J. Preparación de (9S,13R)-13-amino-3-

(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

A un matraz de fondo redondo se agregaron N-[(9S,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (370 mg, 0.850 mmol), dioxano (1 ml), MeOH (1 ml) y HCl 4 N (6.37 ml, 25.5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró para obtener el producto como una sal de HCl. Esta sal de HCl se disolvió en MeOH y se agregó a un Cartucho de resina Agilent® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP previamente enjuagado. La filtración por gravedad, que se eluyó con MeOH, produjo un filtrado transparente, levemente marrón. La concentración produjo (9S,13R)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (285 mg, 0.850 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. MS (ESI) m/z: 336.1 $(M+H)^+$.

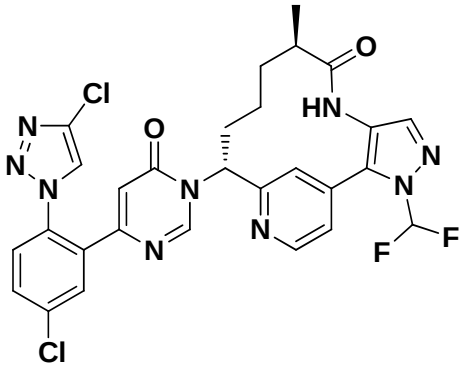
159K. Preparación de (9*S*, 13R)-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona.

(9*S*,13R)-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (230 mg, 360 µmol, 42.3% de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (331 mg, 0.850 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, y (9S,13R)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (285 mg, 0.850 mmol). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.71 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 - 7.53 (m, 1H), 6.39 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J*=12.8, 4.4 Hz, 1H), 2.73 (td, *J*=6.5, 3.0 Hz, 1H), 2.31 (tt, *J*=12.8, 4.3 Hz, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.67 - 1.44 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.64 (br. s., 1H) ; MS (ESI) m/z: 626.1 $(M+H)^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.96 min, pureza = 95.0%; Factor XIa Ki = 14 nM, Calicreína plasmática Ki = 880 nM.

Ejemplo 160. Preparación de (9R, 13R)-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona.



160A. Preparación de N-[(9R,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.

A un matraz de fondo redondo de 3 cuellos se agregaron N-[(9R,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (450 mg, 1.038 mmol), EtOH (35 ml) y PtO_2 (118 mg, 0.519 mmol). La reacción se agitó en un globo de H_2 durante 1 h. La reacción se filtró cuidadosamente a través de Celite®, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante sistema ISCO (gradiente de 0-10 % MeOH/CH_2Cl_2) para obtener N-[(9R,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0.689 mmol, 66.4 % de rendimiento) como un sólido beige. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.30 (m, *J*=4.2 Hz, 1H), 6.49 (br. s., 1H), 5.90 (d,

J=7.0 Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.07 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.47 (s, 11H), 1.27 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.74 (d, *J*=11.2 Hz, 1H) ; MS (ESI) m/z: 436.1 $(M+H)^+$.

160B. Preparación de (9R,13R)-13-Amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

A un matraz de fondo redondo se agregaron N-[(9R,13R)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0.689 mmol), dioxano (1 ml), MeOH (1 ml) y HCl 4 N (6.37 ml, 25.5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró para obtener el producto como una sal de HCl. Esta sal de HCl se disolvió en MeOH y se agregó a un cartucho de resina Agilent® StratoSpheres SPE PL-HCO_3 MP previamente enjuagado. La filtración por gravedad, que se eluyó con MeOH, produjo un filtrado transparente, levemente marrón. La concentración produjo (9R,13R)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (220 mg, 0.656 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido marrón claro. MS (ESI) m/z: 336.1 $(M+H)^+$.

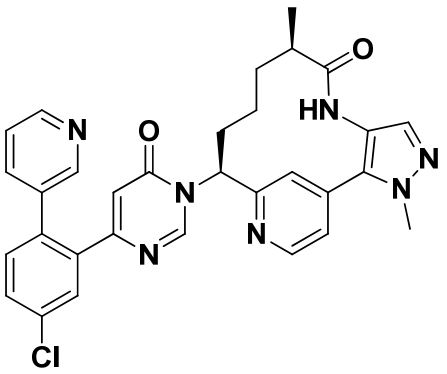
160C. Preparación de (9R, 13R)-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-

1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

(9***R***, 13R)-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (140 mg, 219 µmol, 33.4% de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (255 mg, 0.656 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, y (9R,13R)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (225 mg, 0.656 mmol). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.74 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, ***J***=4.8 Hz, 1H), 6.42 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 6.07 (dd, ***J***=12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.64 - 1.50 (m, 2H), 1.27 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, ***J***=13.6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 626.1 $(M+H)^+$. HPLC analítica (método A): RT = 10.37 min, pureza = 97.0%; Factor XIa Ki = 18 nM, Calicreína plasmática Ki = 3,200 nM.

Ejemplo 161. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-

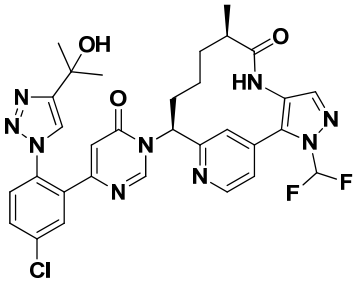
(piridin-3-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



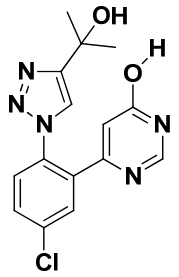
En un vial para microondas se agregó (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.02 g, 0.035 mmol), preparada en el Ejemplo 138, ácido piridin-3-ilborónico (4.76 mg, 0.039 mmol), KH_3PO_4 acuoso 3M (0.035 ml, 0.106 mmol) y THF (1 ml). Se hizo burbujear Ar a través de la reacción durante varios min, y luego se agregó (DtBPF)$PdCl_2$ (1.15 mg, 1.761 µmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 150 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(piridin-3-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (3.21 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 566.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.79 - 8.68 (m, 4H), 8.34 (dt, *J*=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd,

J=8.0, 5.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.57 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 6.52 (d, *J*=0.5 Hz, 1H), 5.98 - 5.90 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.77 - 0.61 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 4.22 min, 99.8% de pureza; Factor XIa Ki = 100 nM, Calicreína plasmática Ki = 5.700 nM.

Ejemplo 162. Preparación de (9*R*,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



162A. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol.



6-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol se preparó mediante la condensación

de una solución de ACN (5 ml) que consistió en 6-(2-azido-5-clorofenil)pirimidin-4-ol (0.9 g, 3.44 mmol) y 2-metilbut-3-in-2-ol (0.289 g, 3.44 mmol) en presencia de Cu_2O (0.05 g). El producto, después de cromatografía de gel de sílice ISCO con hexano:EtOAc como eluyentes, se obtuvo como un aceite (0.5 g). RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 - 8.57 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.76 - 6.72 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.43 - 3.30 (m, 1H), 1.52 (s, 6H). Luego el aceite se disolvió en AcOH (1 ml), y a esto se agregó 48 % de HBr acuoso (0.5 ml) y la reacción se selló. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h y luego se concentró hasta obtener un sólido gomoso, y se agregó agua (10 ml). Un sólido se precipitó y se recolectó decantando la solución. El sólido se lavó varias veces con agua, el residuo se disolvió en MeOH, y la solución se concentró para obtener 6-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.15 g, 13%) como una espuma. LCMS m/z = 332.1(M+H).$^+$ RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.51 - 11.06 (m, 1H), 8.33 - 8.09 (m, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 1H), 7.71 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 6.87 - 6.68 (m, 1H), 5.80 - 5.66 (m, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 1H), 2.12 (s, 6H).

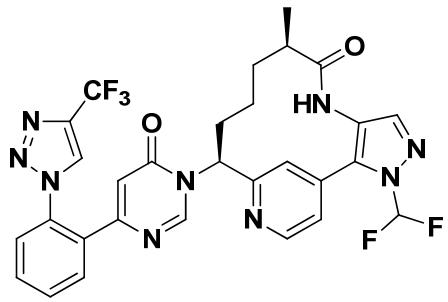
162B. Preparación de (9*R*,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona.

(9***R***,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (4.2 mg, 21 % de rendimiento) como un sólido mediante el acoplamiento de 6-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.01 g, 0.030 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$ octadeca-1(18),2(6), 4, 14, 16-pentaen-8-ona (0.010 g, 0.030 mmol) usando la metodología de acoplamiento HATU, DBU como se describió en el Ejemplo 56. MS m/z = 651.1(M+H).$^{+}$ RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ9.46 - 9.40 (m, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 1H), 8.40 - 8.36 (m, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 6.63 - 6.57 (m, 1H), 5.94 - 5.85 (m, 1H), 5.70 - 5.64 (m, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.35 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 2.04 (m, 4H), 2.07 - 1.79 (m, 1H), 1.56 - 1.26 (m, 1H), 0.93 - 0.79 (d, 3H), 0.44 - 0.24 (m, 1H). HPLC analítica (método B): RT = 1.75 min, pureza = 97 %; Factor XIa Ki = 1 nM, Calicreína plasmática Ki = 230 nM.

Ejemplo 163. Preparación de (9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-13-(6-oxo-4-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-

1-il]fenil}-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

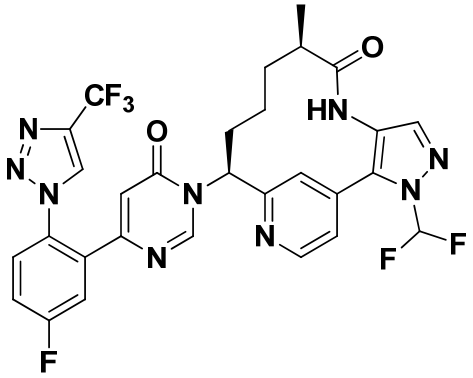


(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-13-(6-oxo-4-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (1.6 mg, 6.2 % de rendimiento) como un sólido mediante el acoplamiento de 6-{2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.012 g, 0.04 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6), 4, 14, 16-pentaen-8-ona (0.013 g, 0.04 mmol) usando la metodología de acoplamiento HATU, DBU como se describió en el Ejemplo 56. LCMS m/z = 626.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6)δ 9.46 - 9.42 (m, 1H), 9.20 - 9.15 (m, 1H), 8.76 - 8.67 (m, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 3H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 6.42 - 6.36 (m, 1H), 5.94 - 5.86 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.52 - 1.28 (m, 2H), 0.91 -

0.82 (d, 3H), 0.49 - 0.19 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) RT = 1.65 min, pureza = 96%; Factor XIa Ki = 10 nM, Calicreína plasmática Ki = 5.900 nM.

Ejemplo164

Preparación de (9R,13S)-3-(difluorometil)-13-(4-{5-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

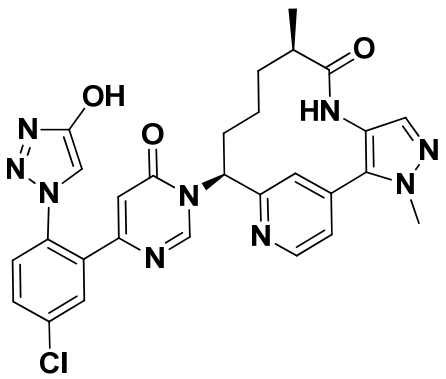


(9R,13S)-3-(difluorometil)-13-(4-{5-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (8 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido mediante el acoplamiento de 6-{5-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.015 g, 0.05 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6), 4, 14, 16-pentaen-8-ona (0.015 g, 0.05 mmol)

usando la metodología de acoplamiento HATU, DBU descrita en el Ejemplo 56. LCMS m/z = 644.2(M+H). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 - 8.72 (m, 3H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 6.44 - 6.41 (m, 1H), 6.01-5.95 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.38 - 2.25 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.39 (m, 2H), 1.07 - 0.95 (d, 3H), 0.79 - 0.54 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) RT = 8.22 min, pureza = 99%; Factor XIa Ki = 5 nM, Calicreína plasmática Ki = 1.100 nM.

Ejemplo 165

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-ihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



165A. Preparación de 6-(5-cloro-2-(4-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol.

A una solución de 6-(5-cloro-2-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato (0.027 g, 0.068 mmol) en DCM (1 ml) se agregó $AlCl_3$ (0.090 g, 0.68 mmol). La

reacción se sometió a microondas a 100 °C durante 10 min, se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se enfrió en un baño de hielo seco/acetona y se agregó MeOH (1 ml) lentamente. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó hasta que se formó una solución. Se agregó HCl 1 N (1 ml) y la mezcla resultante se concentró hasta secarse. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo 6-(5-cloro-2-(4-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.012 g, 61.2 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 290.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.82 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.27 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H).

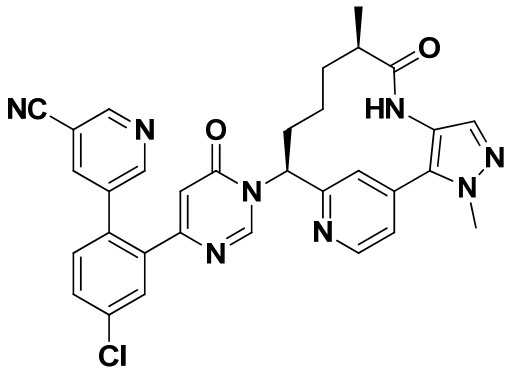
165B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-ihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-ihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato (1.42 mg, 4.9 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 162, usando 6-(5-cloro-2-(4-hidroxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.012 g, 0.041 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.012 g, 0.041 mmol)

preparado como se describió en el Intermediario 32. MS (ESI) ***m/z***: 572.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.72 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.87 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 2H), 7.59 (d, ***J***=8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, ***J***=5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.22 (d, ***J***=0.8 Hz, 1H), 5.98 (dd, ***J***=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.00 (d, ***J***=6.9 Hz, 3H), 0.75 - 0.61 (m, 1H). HPLC analítica (método A): RT = 6.12 min, 97.7% de pureza; Factor XIa Ki = 13 nM, Calicreína plasmática Ki = 750 nM.

Ejemplo 166

Preparación de 5-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)piridin-3-carbonitrilo.

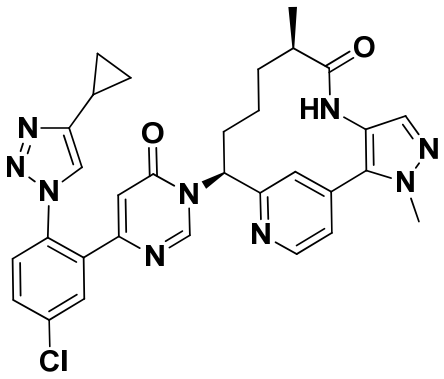


5-(4-cloro-2-{1-[(9***R***,13***S***)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)piridin-3-carbonitrilo, 2 trifluoroacetato (1.5 mg, 5 % de rendimiento) se

preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 161, reemplazando ácido piridin-3-ilborónico (4.76 mg, 0.039 mmol) por ácido (5-cianopiridin-3-il)borónico (5.73 mg, 0.039 mmol). MS (ESI) ***m/z***: 591.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.84 (d, ***J***=1.9 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.72 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 8.64 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 8.08 (t, ***J***=2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 6.43 (d, ***J***=0.8 Hz, 1H), 6.00 - 5.94 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.00 (d, ***J***=6.9 Hz, 3H), 0.75 - 0.60 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 6.86 min, 99.5% de pureza; Factor XIa Ki = 58 nM, Calicreína plasmática Ki = 6,500 nM.

Ejemplo 167

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



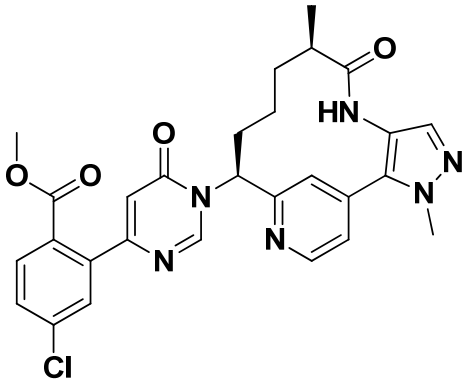
(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-

dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (3.96 mg, 9.6 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 162, usando 6-(5-cloro-2-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato (0.022 g, 0.057 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 13 y (9***R***,13***S***)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.017 g, 0.057 mmol) preparado como se describió en el Intermediario 32. MS (ESI) ***m/z***: 596.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.72 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.86 (m, 2H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.59 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.17 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 5.98 (dd, ***J***=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 3H), 1.66 - 1.40 (m, 2H), 1.03 - 0.94 (m, 5H), 0.81 - 0.58 (m, 3H). HPLC analítica (método A): RT = 7.43 min, 98.0 % de pureza; Factor XIa Ki = 3.2 nM, Calicreína plasmática Ki = 210 nM.

Ejemplo 168

Preparación de 4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-

4-il}benzoato de metilo.



168A. Preparación de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)benzoato de metilo y 168B. Preparación de ácido 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)benzoico.

Una suspensión de 4-cloro-6-metoxipirimidina (0.067 g, 0.466 mmol) y ácido (5-cloro-2-(metoxicarbonil)fenil)borónico (0.1 g, 0.466 mmol) en ACN (1.8 ml) se purgó con Ar durante varios min, luego se agregó Na_2CO_3 acuoso 2 M (0.47 ml, 0.94 mmol), y luego $Pd(Ph_3P)_4$ (0.027 g, 0.023 mmol). El vial se tapó y se sometió a microondas a 130 °C durante 0.5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)benzoato de metilo (0.086 g, 66 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z*: 279.0 $(M+H)^+$.

La capa acuosa de la preparación se neutralizó con HCl 1 N para obtener una suspensión blanca turbia. La mezcla se filtró, y el sólido se enjuagó con agua y se secó al aire

para obtener ácido 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)benzoico (0.026 g, 21 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 265.0 $(M+H)^+$.

168C. Preparación de 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)benzoato de metilo.

4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)benzoato de metilo (0.046 g, 56 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 140B, reemplazando 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina, por 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)benzoato de metilo (0.086 g, 0.309 mmol). MS (ESI) ***m/z***: 265.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.83 (d, ***J***=8.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 6.57 (d, ***J***=0.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).

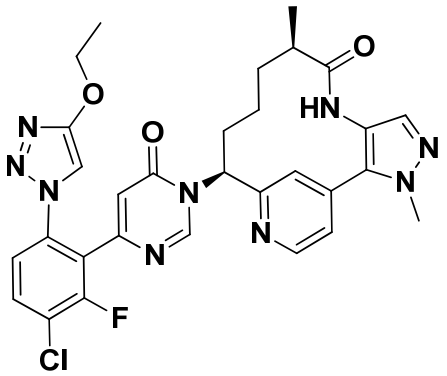
168D. Preparación de 4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoato de metilo, trifluoroacetato.

4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoato de metilo, trifluoroacetato (0.067 g, 58 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)benzoato de metilo (0.046 g, 0.174 mmol), preparado como

se describió en el Ejemplo 168C. MS (ESI) ***m/z***: 547.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.74 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, ***J***=8.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, ***J***=1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, ***J***=8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, ***J***=5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.07 (dd, ***J***=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.02 (d, ***J***=6.9 Hz, 3H), 0.79 - 0.66 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 6.69 min, 99.9% de pureza; Factor XIa Ki = 27 nM, Calicreína plasmática Ki = 650 nM.

Ejemplo 169

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

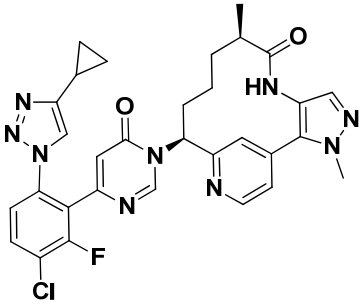


(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-

3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato (22 mg, 41.7 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 162, usando 6-(3-cloro-6-(4-etoxi-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato (0.030 g, 0.072 mmol) y (9***R***,13***S***)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.025 g, 0.072 mmol) preparada como se describió en el Intermediario 32. MS (ESI) ***m/z***: 618.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.73 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.82 (t, ***J***=8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.00 (dd, ***J***=12.5, 4.0 Hz, 1H), 4.13 (q, ***J***=7.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.35 (t, ***J***=7.0 Hz, 3H), 1.00 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.77 - 0.59 (m, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -77.75 (s), -115.15 (s). HPLC analítica (método A): RT = 7.32 min, 99.7% de pureza; Factor XIa Ki = 0.88 nM, Calicreína plasmática Ki = 95 nM.

Ejemplo 170. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

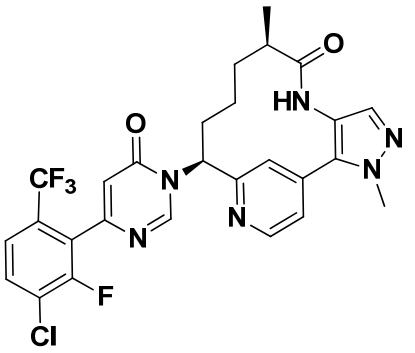
pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (0.02 g, 42.8 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 160, mediante el uso de 6-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0.021 g, 0.063 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 14 y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.022 g, 0.063 mmol) preparado como se describió en el Intermediario 32. MS (ESI) *m/z*: 614.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.00 (dd, *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 1.89 (m, 3H), 1.67 - 1.39 (m, 2H), 1.05 - 0.90 (m, 5H), 0.77 - 0.60 (m, 3H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -77.75

(s), -115.19 (s). HPLC analítica (método A): RT = 7.35 min, 99.2% de pureza; Factor XIa Ki = 0.93 nM, Calicreína plasmática Ki = 95 nM.

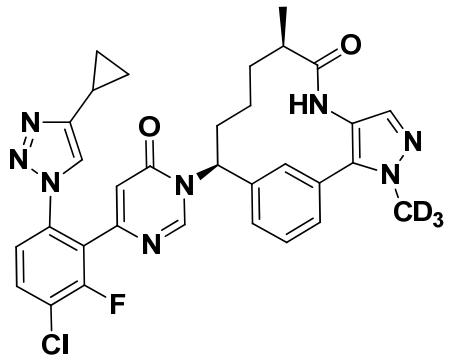
Ejemplo 171. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (0.016 g, 40.1 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 162, usando 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato (0.021 g, 0.057 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.02 g, 0.057 mmol) preparada como se describió en el Intermediario 32. MS

(ESI) ***m/z***: 575.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.77 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, ***J***=5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.08 (dd, ***J***=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.70 - 1.44 (m, 2H), 1.02 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.81 - 0.64 (m, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -59.04 (s), -77.76 (s), -115.37 (s). HPLC analítica (método A): RT = 8.30 min, 99.3% de pureza; Factor XIa Ki = 12 nM, Calicreína plasmática Ki = 190 nM.

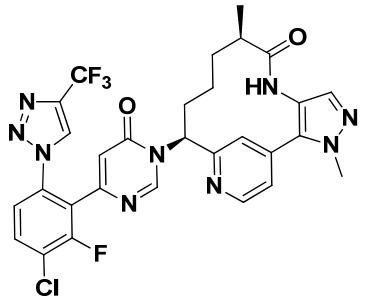
Ejemplo 172. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona (5.4 mg, 22.0 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 160, usando 6-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0.013 g, 0.040 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 14, y (9***R***,13***S***)-13-amino-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.012 g, 0.040 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 36. MS (ESI) ***m/z***: 616.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 3H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.32 (d, ***J***=7.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.82 (dd, ***J***=12.8, 3.1 Hz, 1H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 2H), 1.26 - 1.10 (m, 4H), 1.00 - 0.90 (m, 2H), 0.73 - 0.63 (m, 2H). HPLC analítica (método A): RT = 8.18 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 0.36 nM, Calicreína plasmática Ki = 45 nM.

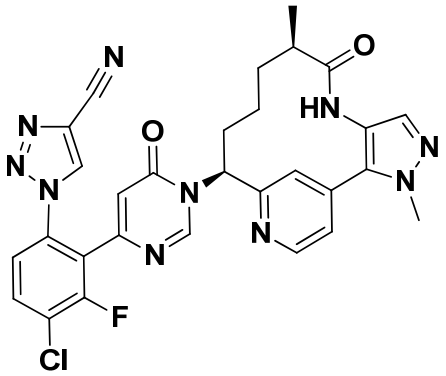
Ejemplo 173. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (0.0215 g, 56.3 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 160, usando 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.018 g, 0.050 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 11, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.015 g, 0.050 mmol) preparada como se describió en el Intermediario 32. MS (ESI) *m/z*: 642.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (dd, *J*=8.6, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (dd,

J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.00 (dd, *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.66 - 1.39 (m, 2H), 1.00 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.75 - 0.58 (m, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -62.57 (s), -77.74 (s), -114.95 (s). HPLC analítica (método A): RT = 8.64 min, 99.6% de pureza; Factor XIa Ki = 0.11 nM, Calicreína plasmática Ki = 13 nM.

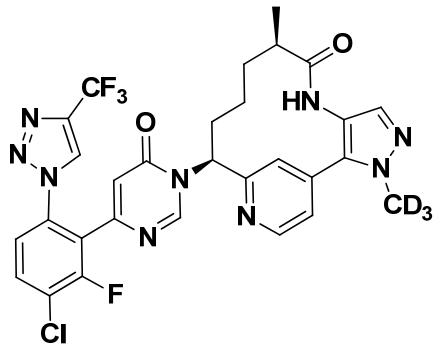
Ejemplo 174. Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo, trifluoroacetato.



1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo, trifluoroacetato (0.0105 g, 0.015 mmol, 23.13 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento

descrito en el Ejemplo 160, usando 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (0.02 g, 0.063 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 12 y (9***R***,13***S***)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.019 g, 0.063 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 32. MS (ESI) ***m/z***: 599.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.78 - 8.74 (m, 2H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (dd, ***J***=8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.99 (dd, ***J***=12.4, 3.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 2H), 1.67 - 1.41 (m, 2H), 1.01 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.78 - 0.60 (m, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -77.72 (s), -114.94 (s). HPLC analítica (método A): RT = 7.85 min, 99.2% de pureza; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 6 nM.

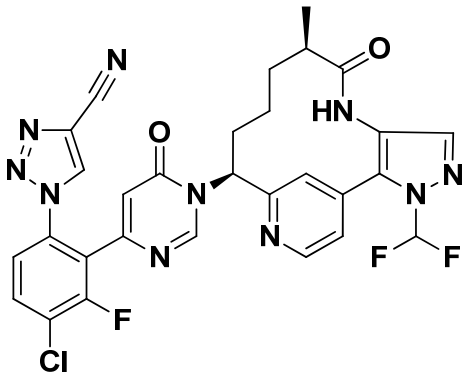
Ejemplo 175. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (0.018 g, 44.8 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 160, usando 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.019 g, 0.053 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 11, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.016 g, 0.053 mmol) preparada como se describió en el Intermediario 33. MS (ESI) *m/z*: 645.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.81

(d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (dd, *J*=8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.00 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.66 - 1.40 (m, 2H), 1.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.78 - 0.60 (m, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -62.59 (s), -77.76 (s), -114.95 (s). HPLC analítica (método A): RT = 8.44 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 0.11 nM, Calicreína plasmática Ki = 12 nM.

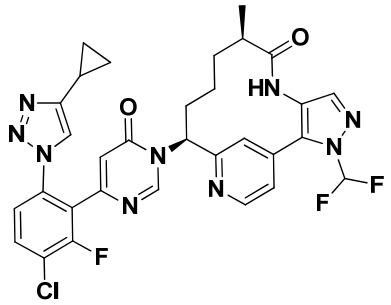
Ejemplo 176. Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo, trifluoroacetato.



1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo,

trifluoroacetato (9 mg, 20.1 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 160, usando 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo (18.89 mg, 0.060 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 12, y (9***R***,13***S***)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 0.060 mmol) preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) ***m/z***: 635.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.77 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.81 - 7.48 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 6.00 (dd, ***J***=12.7, 4.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.64 - 1.41 (m, 2H), 0.99 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.73 - 0.55 (m, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -77.28 (s), -90.87 - -92.15 (m), -96.05 - -97.42 (m), -114.86 (s). HPLC analítica (método A): RT = 9.02 min, 99.6% de pureza; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 7 nM.

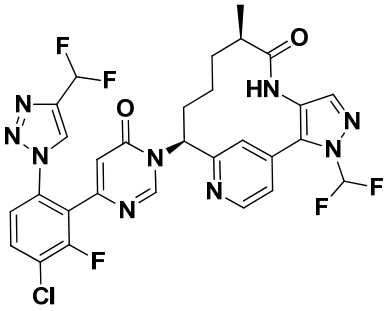
Ejemplo 177. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (7.07 mg, 20.6 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 160, usando 6-(3-cloro-6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0.015 g, 0.045 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 14, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.015 g, 0.045 mmol) preparado como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) *m/z*: 650.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.47

(m, 7H), 6.50 (s, 1H), 6.04 (dd, *J*=12.5, 4.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.10 - 1.87 (m, 3H), 1.66 - 1.41 (m, 2H), 1.02 - 0.89 (m, 5H), 0.73 - 0.50 (m, 3H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -77.68 (s), -90.26 - -91.77 (m), -95.81 - -97.73 (m), -115.24 (s). HPLC analítica (método A): RT = 8.74 min, 99.8% de pureza; Factor XIa Ki = 0.50 nM, Calicreína plasmática Ki = 120 nM.

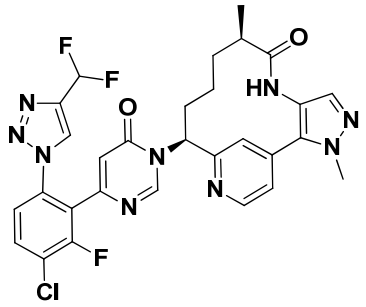
Ejemplo 178. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (0.016 g, 46.0 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 160, usando 6-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-

fluorofenil)pirimidin-4-ol (0.015 g, 0.045 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 21, y (9***R***,13***S***)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 0.045 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) ***m/z***: 660.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.73 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.52 (t, ***J***=1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, ***J***=8.6, 7.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.48 (m, 5H), 6.96 (t, ***J***=54.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.02 (dd, ***J***=12.5, 4.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.65 - 1.40 (m, 2H), 0.99 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.69 - 0.52 (m, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -77.73 (s), -90.24 - -92.35 (m), -95.39 - -97.64 (m), -114.57 (d, ***J***=10.3 Hz), -115.06 (s). HPLC analítica (método A): RT = 8.91 min, 99.6% de pureza; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 16 nM.

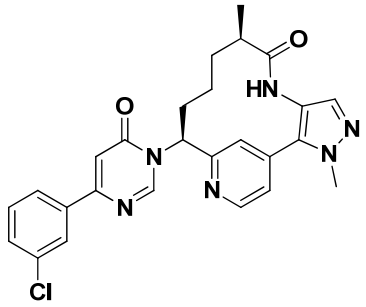
Ejemplo 179. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



(9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-6-[4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (0.015 g, 43.3 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 160, usando 6-(3-cloro-6-(4-(difluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0.016 g, 0.047 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 21, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca- 1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.014 g, 0.047 mmol) preparado como se describió en el Intermediario 32. MS (ESI) *m/z*: 624.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.52 (t, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.86

(dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.97 (t, *J*=54.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.99 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.66 - 1.39 (m, 2H), 1.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.78 - 0.59 (m, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -77.74 (s), -114.52 (d, *J*=8.0 Hz), -115.03 (s). HPLC analítica (método A): RT = 7.79 min, 99.6% de pureza; Factor XIa Ki = 0.14 nM, Calicreína plasmática Ki = 16 nM.

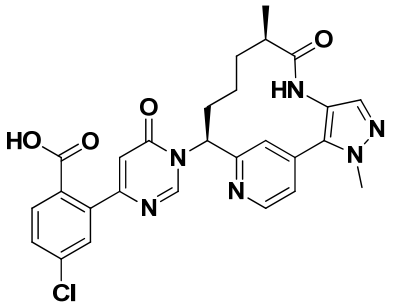
Ejemplo 180. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (3.35 mg, 15 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 161, reemplazando ácido piridin-3-ilborónico (4.76 mg, 0.039 mmol) con 4-metil-1-(1-metil-1H-

1,2,3-triazol-4-il)-2,6,7-trioxa-1-borabiciclo[2.2.2]octan-1-uida de litio (8.41 mg, 0.039 mmol). MS (ESI) ***m/z***: 489.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.73 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 8.08 (t, ***J***=1.7 Hz, 1H), 7.94 (dt, ***J***=7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 4H), 6.93 (d, ***J***=0.5 Hz, 1H), 6.04 (dd, ***J***=12.5, 4.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.02 (d, ***J***=6.9 Hz, 3H), 0.81 - 0.65 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.33 min, 99.0% de pureza; Factor XIa Ki = 360 nM, Calicreína plasmática Ki = 6,800 nM.

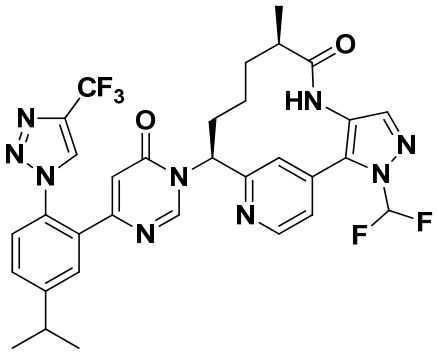
Ejemplo 181. Preparación de ácido 4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoico.



A la solución de 4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoato de metilo, trifluoroacetato (0.02 g, 0.030 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 168, en DCM

(0.5 ml) a 0 °C se agregó BBr_3 (0.029 ml, 0.30 mmol). La reacción se tornó una suspensión amarilla. Después de 10 min, el baño frío se retiró, y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se enfrió a 0 °C, y se inactivó cuidadosamente con MeOH. La reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo ácido 4-cloro-2-{1-[(9***R***,13***S***)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoico, trifluoroacetato (0.011 g, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 533.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.74 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.90 (d, ***J***=9.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.53 (dd, ***J***=5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.07 (dd, ***J***=12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 1H), 1.01 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.79 - 0.62 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 5.54 min, 99.9% de pureza; Factor XIa Ki = 500 nM.

Ejemplo 182. Preparación de (9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-13-{6-oxo-4-[5-(propan-2-il)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



182A. Preparación de 4-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina.

4-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1.21 g, 99%) se preparó de manera similar al Ejemplo 119A, a partir de 2-bromo-4-isopropilanilina. MS (ESI) *m/z:* 180 $(M-C_6H_{10}+H)^+$.

182B. Preparación de 4-isopropil-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina.

4-isopropil-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (511 mg, 46%) se preparó de manera similar al Ejemplo 119B usando 4-isopropil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. MS (ESI) *m/z*: 244.1 $(M+H)^+$.

182C. Preparación de 4-(5-Isopropil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-

metoxipirimidina.

4-(5-isopropil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (522 mg, 68%) se preparó de manera similar al Ejemplo 119C usando 4-isopropil-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina. MS (ESI) *m/z*: 364.1 $(M+H)^+$.

182D. Preparación de 6-(5-isopropil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol.

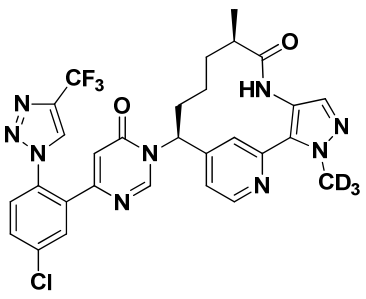
6-(5-Isopropil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (459 mg, 91%) se preparó de manera similar a Ejemplo 119D usando 4-(5-isopropil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina. MS (ESI) *m/z*: 350.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CDCl3) δ 12.53 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 1.38 - 1.30 (m, 6H).

182E. Preparación de (9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-13-{6-oxo-4-[5-(propan-2-il)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluroacetato.

(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-13-{6-oxo-4-[5-(propan-2-il)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluroacetato (1.6 mg, 3.4%) se preparó de

manera similar al Ejemplo 56 usando 6-(5-isopropil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (21 mg, 0.060 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 0.060 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) ***m/z***: 668.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 9.39 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.09 - 7.94 (m, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 3H), 7.43 (d, J=4.7 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.90 (d, J=10.2 Hz, 1H), 3.09 (dt, J=13.9, 6.8 Hz, 1H), 2.64 (d, J=3.3 Hz, 1H), 2.29 (t, J=12.7 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.9 Hz, 5H), 0.87 (d, J=6.9 Hz, 2H), 0.37 (br. s., 1H). HPLC analítica (método C): RT = 2.00 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 500 nM.

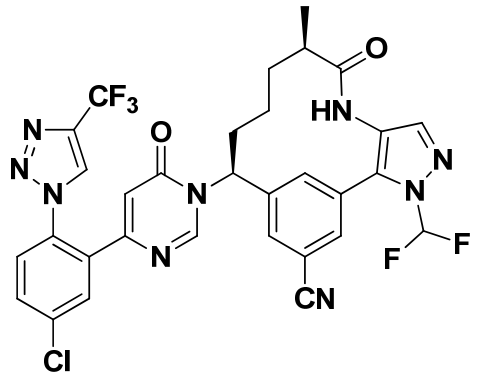
Ejemplo 183. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-

triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.068 g, 18.7%) como un sólido blanco, se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.188 g, 0.549 mmol), como se describió en el Intermediario 15, y (9R,13S)-13-amino-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.166 g, 0.549 mmol), como se describió en el Intermediario 34. MS (ESI) m/z: 627.5 $(M+H)^{+}$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 8.72 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J*=12.4, 3.0 Hz, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 2.40 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.64 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 2H), 1.15 (d, *J*=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8.04 min, pureza = 95%; Factor XIa Ki = 0.15 nM, Calicreína plasmática Ki = 18 nM.

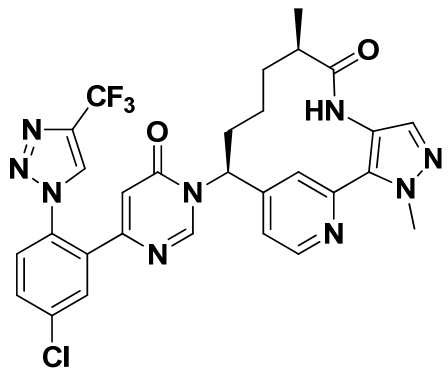
Ejemplo 184. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carbonitrilo.



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carbonitrilo (8 mg, 13.5%) como un sólido blanco, se preparó de manera similar a (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-16-carbonitrilo, como se describió en el Ejemplo 130, reemplazando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol por 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, como se describió en el Intermediario 15. LCMS (ESI) m/z:

684.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, ***J***=2.4 Hz, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 3H), 7.73 - 7.43 (m, 2H), 6.48 (d, ***J***=0.4 Hz, 1H), 5.76 (dd, ***J***=13.1, 3.4 Hz, 1H), 2.60 - 2.42 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.88 (dt, ***J***=7.2, 3.7 Hz, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.42 (d, ***J***=8.1 Hz, 1H), 1.20 (br. s., 1H), 1.13 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 9.31 min, pureza = 98%; Factor XIa Ki = 0.10 nM, Calicreína plasmática Ki = 15 nM.

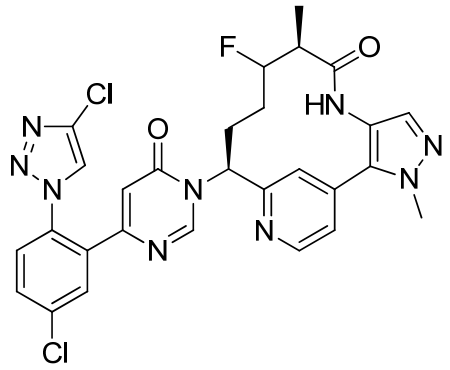
Ejemplo 185. Preparación de (*9R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



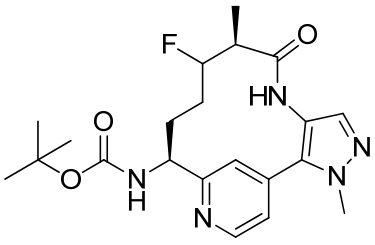
(9R,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1. $0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.16 g, 27%), como un sólido blanco, se preparó de manera similar al Ejemplo 56,

usando 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.308 g, 0.902 mmol), como se describió en el Intermediario 15, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,17-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.27 g, 0.902 mmol), como se describió en el Intermediario 42. LCMS (ESI) m/z: 624.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.71 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J*=12.5, 3.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.40 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.11 (dd, *J*=13.3, 3.6 Hz, 1H), 2.00 (dd, J=14.0, 3.6 Hz, 1H), 1.64 (d, J=7.0 Hz, 1H), 1.50 - 1.29 (m, 2H), 1.15 (d, *J*=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 8.07 min, pureza = 95%; Factor XIa Ki = 0.14 nM, Calicreína plasmática Ki = 18 nM.

Ejemplo 186. Preparación de (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



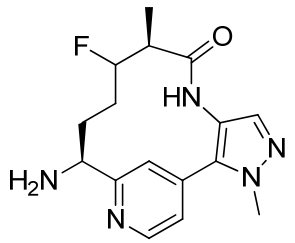
186A. Preparación de N-[(9*S*,13*S*)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.



Se disolvió $Fe_2(C_2O_4)_3 \cdot 6H_2O$ (1.910 g, 3.95 mmol) en agua (75 ml), luego se purgó con Ar (3x). Se agregó Selectfluor® (1398 mg, 3.95 mmol), luego con N-[(9R,10E,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo, preparado como se describió en el Intermediario 32E (523 mg, 1.32 mmol), en ACN (75 ml). Se agregó $NaBH_4$ (398 mg, 10.53

mmol) en porciones, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4OH acuoso al 30 % (40 ml), se extrajo con 500 ml de MeOH al 10 % en DCM, Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener una mezcla de N-[(9*S*,13*S*)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo y N-[(9R,13S)-11-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (130 mg) como un sólido. La purificación adicional con cromatografía quiral de fase inversa produjo N-[(9*S*,13*S*)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (59 mg, 10% de rendimiento) como un solo isómero como un sólido blanco .

186B. Preparación de (9*S*,13*S*)-13-Amino-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



A una solución de N-[(9S,13S)-10-fluoro-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (96 mg, 0.230 mmol) en DCM (2 ml) se agregó TFA (0.709 ml, 9.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró para obtener (9*S*,13*S*)-13-amino-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato como un sólido amarillo pálido, que luego se disolvió en MeOH, se pasó a través de 500 mg de PL-HCO3 MP SPE por tubo de 6 ml, y se enjuagó con MeOH. El filtrado se concentró para obtener (9*S*,13*S*)-13-amino-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (72 mg, 99% de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 318.08 $(M+H)^+$.

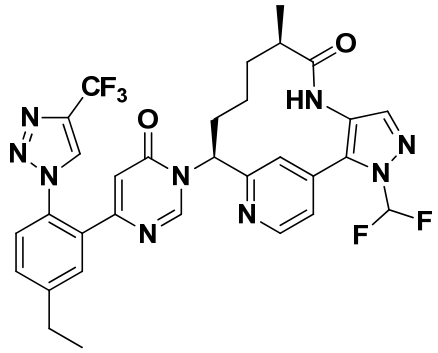
186C. Preparación de (9*S*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-

il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

((9*S*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona) trifluoroacetato (7.7 mg, 39 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 184, reemplazando (10R,14S)-14-amino-10-metil-9-oxo-8,16-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-4-carboxilato de metilo por (9S,13S)-13-amino-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. MS (ESI) *m/z*: 608.08 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.56 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 6.39 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J*=12.1, 5.9 Hz, 1H), 5.46 - 5.23 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.36 - 2.19 (m, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.75 - 0.51 (m, 1H) HPLC analítica (método A): RT = 8.33 min, pureza = > 97 %; Factor XIa Ki = 0.37 nM, Calicreína plasmática Ki = 30 nM.

Ejemplo 187. Preparación de (9R,13*S*)-3-(Difluorometil)-13-(4-{5-etil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-

il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



187A. Preparación de 4-etil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina.

4-etil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0.638 g, 52%) se preparó de manera similar al Ejemplo 119A, a partir de 2-bromo-4-etilanilina MS (ESI) *m/z:* 166.0 $(M-C_6H_{10}+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, cloroformo-d) δ 7.44 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.60 (br. s., 2H), 1.38 - 1.33 (m, 12H), 1.27 (s, 2H), 1.21 - 1.16 (m, 3H).

187B. Preparación de 4-etil-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina.

4-etil-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (611 mg, 60%) se preparó de manera similar al Ejemplo 119B usando 4-etil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina. MS (ESI) *m/z*: 230.1 $(M+H)^+$.

187C. Preparación de 4-(5-etil-2-(4-(trifluorometil)-1H-

1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina.

4-(5-etil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (430 mg, 46%) se preparó de manera similar al Ejemplo 119C usando 4-etil-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina. MS (ESI) *m/z*: 350.1 $(M+H)^+$.

187D. Preparación de 6-(5-isopropil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol.

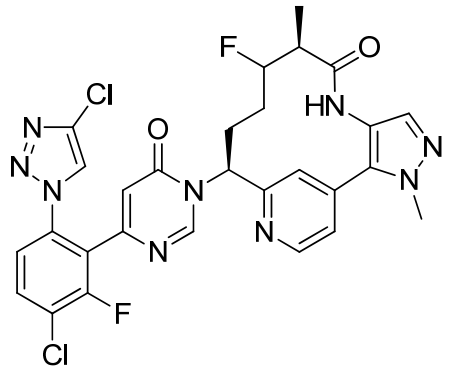
6-(5-etil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (345 mg, 84%) se preparó de manera similar al Ejemplo 119D usando 4-(5-etil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina. MS (ESI) *m/z*: 336.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 12.80 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 2.83 (q, J=7.7 Hz, 2H), 1.34 (t, J=7.6 Hz, 3H).

187E. Preparación de (9R,13*S*)-3-(difluorometil)-13-(4-{5-etil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

(9R,13S)-3-(difluorometil)-13-(4-{5-etil-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (0.9 mg, 2.0%) se preparó de

manera similar al Ejemplo 56 usando 6-(5-etil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (21 mg, 0.060 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 0.060 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) ***m/z***: 654.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 9.40 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.78 - 8.65 (m, 2H), 8.09 - 7.93 (m, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.90 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.79 (q, J=7.4 Hz, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.28 (t, J=12.5 Hz, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.47 (dt, J=12.2, 6.4 Hz, 1H), 1.38 - 1.23 (m, 4H), 0.88 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.36 (br. s., 1H). HPLC analítica (método C): RT = 1.896 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 110 nM.

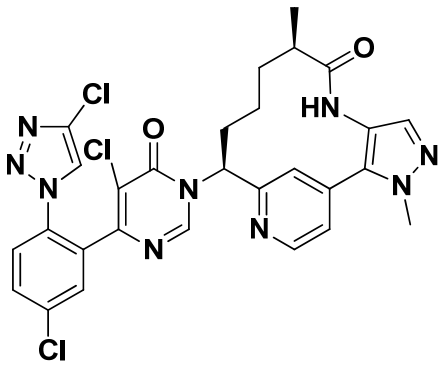
Ejemplo 188. Preparación de (9*S*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



(9S,13S)-13-{4-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-fluoro-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (9.33 mg, 32 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 186 reemplazando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol por 6-[3-cloro-6-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluorofenil]pirimidin-4-ol, preparado como se describió en el Intermediario 10. MS (ESI) *m/z*: 626.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.78 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88 (dd, J=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.27 (dd, J=11.8, 6.3 Hz, 1H), 5.44 - 5.25 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.23 - 3.12 (m,

1H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.75 - 0.52 (m, 1H). HPLC analítica (método A): RT = 8.41 min, pureza = > 99 %; Factor XIa Ki = 0.15 nM, Calicreína plasmática Ki = 19 nM.

Ejemplo 189. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{5-cloro-4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato.



189A. Preparación de 5-cloro-6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol.

A una solución de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (100 mg, 0.325 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, en ACN (3.24 ml) se agregó Palau'chlor (82 mg, 0.389 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 4 h y luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal, usando EtOAc/Hex,

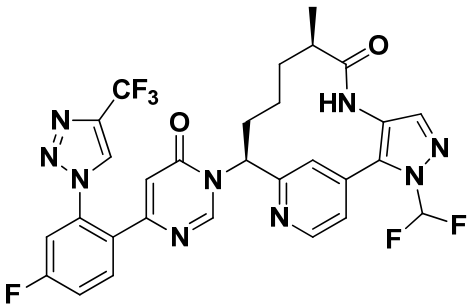
produjo un sólido blanco que pesaba 0.135 g. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo un sólido blanco. El sólido se dividió en $NaHCO_3$ saturado y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 5-cloro-6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (63 mg, 57 %) como un sólido de color beige. MS (ESI) ***m/z***: 342 $(M+H)^+$, 344.1 $(M+2+H)^+$, y 346.0 $(M+4+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 1H).

189B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{5-cloro-4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

(9*R*,13*S*)-13-{5-cloro-4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (0.0071 g, 23 %) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, reemplazando 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol por 5-cloro-6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-

il)fenil]pirimidin-4-ol. MS (ESI) ***m/z***: 624 $(M+H)^+$, 626.3 $(M+2+H)^+$, y 628.2 $(M+4+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, ***J***=5.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.88 - 5.78 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.47 - 1.36 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H), 0.81 (d, ***J***=6.9 Hz, 3H), 0.45 - 0.29 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.03 min, pureza = 99.5%; Factor XIa Ki = 0.46 nM, Calicreína plasmática Ki = 29 nM.

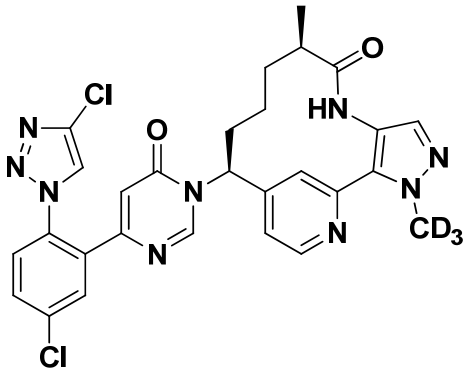
Ejemplo 190. Preparación de (9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-13-(4-{4-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-13-(4-{4-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (0.72 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido mediante

el acoplamiento de 6-{4-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.006 g, 0.018 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6), 4, 14, 16-pentaen-8-ona (0.006 g, 0.018 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU y DBU como se describió en el Ejemplo 56. LCMS m/z = 644.2 (M+H).$^+$ RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.83 - 8.77 (m, 2H), 8.73 - 8.69 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.68 - 7.49 (m, 4H), 6.05 - 5.96 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.64 - 1.36 (d, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) RT = 8.75 min, pureza = 98%; Factor XIa Ki = 110 nM.

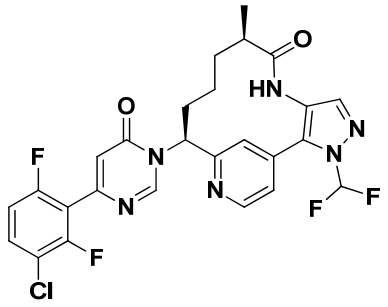
Ejemplo 191. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^2H_3$)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-

il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10.8 mg, 18.4%), como un sólido blanco, se preparó de manera similar al Ejemplo 56, usando 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1***H***-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol (0.024 g, 0.079 mmol), como se describió en el Intermediario 9 y (9R,13S)-13-amino-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,17- tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.024 g, 0.079 mmol), como se describió en el Intermediario 34. LCMS (ESI) m/z: 593.3 $(M+H)^{+}$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.78 - 8.69 (m, 1H), 8.42 - 8.33 (m, 2H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.21 (dd, ***J***=5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 1H), 5.77 (dd, ***J***=12.5, 3.3 Hz, 1H), 2.62 (ddd, ***J***=9.5, 6.7, 3.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.15 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (Método A) RT = 7.77 min, pureza = 96%; Factor XIa Ki = 0.19 nM, Calicreína plasmática Ki = 22 nM.

Ejemplo 192. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



192A. Preparación de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol.

6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol, bromhidrato, preparado como se describió en el Intermediario 4, se dividió en EtOAc y $NaHCO_3$ saturado. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un sólido blanco. El sólido se suspendió en Et_2O y se sometió a ultrasonido. El sólido se recolectó mediante filtración, se enjuagó con Et_2O y se secó al vacío para obtener 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 243.0 $(M+H)^+$ y 245.0 $(M+2+H)^+$.

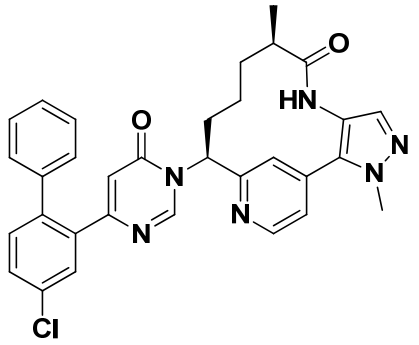
192B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.0092 g, 30 %) se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol (10.8 mg, 0.045 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.015 g, 0.045 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) *m/z*: 561.1 $(M+H)^+$ y 563.1 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.77 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2.25H), 7.67 - 7.60 (m, 1.5H), 7.56 - 7.52 (m, 1.25H), 7.14 (dt, *J*=9.1, 1.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.11 - 6.04 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.73 - 0.60 (m, 1H). RMN-^{19}F (471MHz, CD_3OD) δ -114.75 (d, *J*=4.3 Hz), -115.47 (d, *J*=4.3 Hz), -77.66 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 8.38 min, pureza = 99.7%; Factor XIa Ki = 30 nM, Calicreína plasmática Ki = 670 nM.

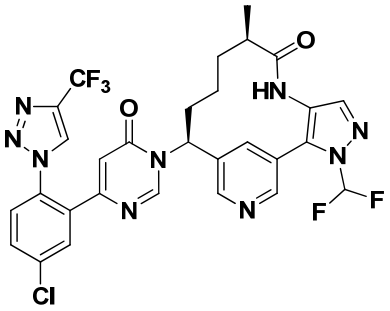
Ejemplo 193. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-fenilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-

3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-fenilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (5 mg, 21 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 161, reemplazando ácido piridin-3-ilborónico (4.76 mg, 0.039 mmol) por ácido fenilborónico (4.72 mg, 0.039 mmol). MS (ESI) *m/z*: 565.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.72 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 6.08 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 5.94 (dd, *J*=12.5, 4.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.74 - 0.59 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 12.43 min, 98.2% de pureza; Factor XIa Ki = 160 nM, Calicreína plasmática Ki = 4,700 nM.

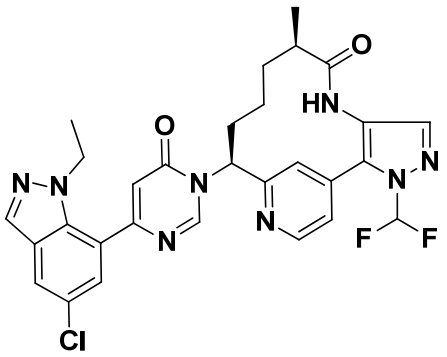
Ejemplo 194. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo-[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (5mg, 4.9%) se preparó de manera similar al Ejemplo 56 usando 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, preparado como se describió en el Intermediario 15, y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,16-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 43. MS (ESI) *m/z*: 660.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d4) δ 8.84 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 6.50

(d, J=0.7 Hz, 1H), 5.79 (dd, J=12.9, 3.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.12 - 1.03 (m, 1H). HPLC analítica (método A): RT = 8.10 min, pureza = 90 %; Factor XIa Ki = 0.13 nM, Calicreína plasmática Ki = 66 nM.

Ejemplo 195. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-1-etil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



195A. Preparación de 6-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol.

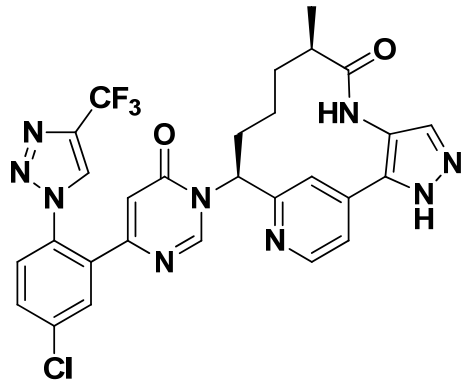
6-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol se preparó de manera similar al Intermediario 22 reemplazando MeI por EtI. MS (ESI) *m/z*: 275.1 $(M+H)^+$ y 277.1 $(M+2+H)^+$.

195B. Preparación de(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-1-etil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

(9R,13S)-13-[4-(5-cloro-1-etil-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (10.8 mg, 25%) se preparó de manera similar al Ejemplo 56 usando 6-(5-cloro-1-metil-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) *m/z*: 593.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.76 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.69 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.12 (dd, J=12.9, 4.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J=7.0 Hz, 2H), 0.67 (br. s., 1H). HPLC analítica (método A): RT = 8.69 min, pureza = >99%; Factor XIa Ki = 110 nM, Calicreína plasmática Ki = 8,400 nM.

Ejemplo 196. Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



196A. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, (760 mg, 0.975 mmol, 74% de rendimiento) se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

(0.452 g, 1.323 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 15, y (9*R*,13*S*)-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.550 g, 1.323 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 19. MS(ESI) *m/z*: 740.6 $[M+H]^+$.

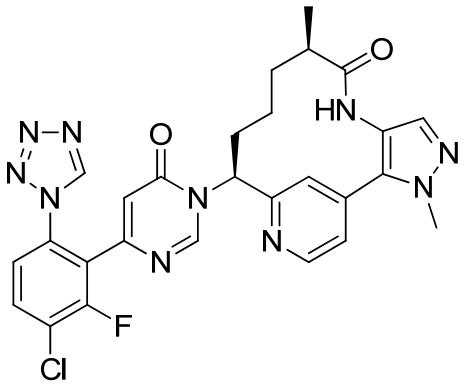
196B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

A una solución de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (760 mg, 1.027 mmol), en DCM (4.0 ml) se agregó TFA (1.0 ml, 12.98 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción luego se concentró, y el residuo se purificó mediante purificación mediante HPLC preparativa para obtener (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona; trifluoroacetato (480 mg, 92 % de

rendimiento). RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.49 (br. s., 1H), 7.96 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.47 (br. s., 1H), 7.24 - 6.98 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.97 (br. s., 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.72 (br. s., 1H), 2.32 - 2.15 (m, 2H), 1.80 (br. s., 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.38 (br. s., 1H), 0.92 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.59 (br. s., 1H). MS(ESI) ***m/z***: 610.1 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método B): RT = 1.57 min, pureza = 97.0%; Factor XIa Ki = 1.9 nM, Calicreína plasmática Ki = 205 nM.

Ejemplo 197

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

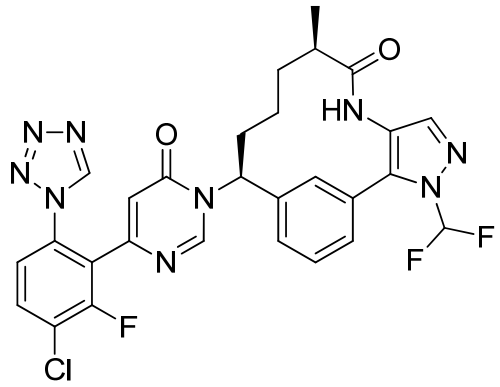


(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (6.9 mg,

16 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 196 mediante el uso de (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparado como se describió en el Intermediario 32. MS (ESI) ***m/z***: 575.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.46 (br. s., 1H), 8.76 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.91 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.62 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.53 (br. s., 1H), 6.70 (br. s., 1H), 5.95 (br. s., 1H), 4.09 (br. s., 3H), 2.71 (br. s., 1H), 2.32 (br. s., 1H), 2.05 (br. s., 2H), 1.62 (br. s., 1H), 1.46 (br. s., 1H), 1.03 (br. s., 3H), 0.77 (br. s., 1H) HPLC analítica (método A): RT = 6.71 min, pureza = > 99 %; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 8 nM.

Ejemplo 198

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

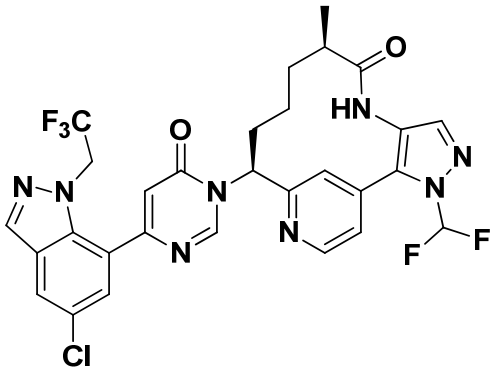


(9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (9.7 mg, 33 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 196 mediante el uso de (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 35. MS (ESI) *m/z*: 610.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (dd, *J*=8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.65 - 7.46 (m, 4H), 7.38 (d, *J*=7.7

Hz, 1H), 6.71 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J*=12.9, 3.4 Hz, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 2H), 1.27 - 1.17 (m, 1H), 1.15 (d, *J*=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (método A): RT = 8.62 min, pureza = > 99 %; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 4 nM.

Ejemplo 199

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



199A. Preparación de 6-(5-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol.

6-(5-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (25 mg, 62%) se preparó de manera similar al Intermediario 22 reemplazando MeI por 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano. MS (ESI) *m/z*: 329 $(M+H)^+$ y 331 $(M+2+H)^+$.

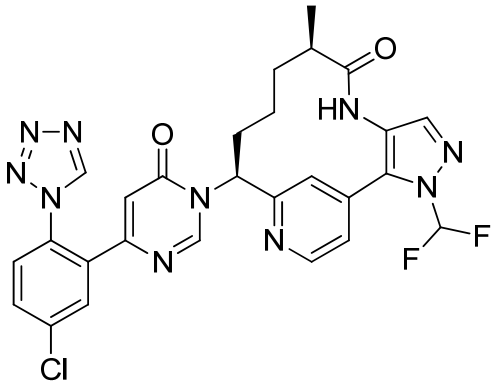
199B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-1-(2,2,2-

trifluoroetil)-1H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo-[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (14.5 mg, 25%) se preparó de manera similar al Ejemplo 56 usando 6-(5-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) ***m/z***: 647.2 $(M+H)^+$ y 649.2 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.74 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 1H), 7.97 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 2H), 7.68 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.14 (dd, J=12.9, 4.3 Hz, 1H), 5.51 - 5.37 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.08 (t, J=12.4 Hz, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.68 (br. s., 1H). HPLC analítica (método A): RT = 9.21 min, pureza = >99%; Factor XIa Ki = 57nM, Calicreína plasmática Ki = 1,500 nM.

Ejemplo 200. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-

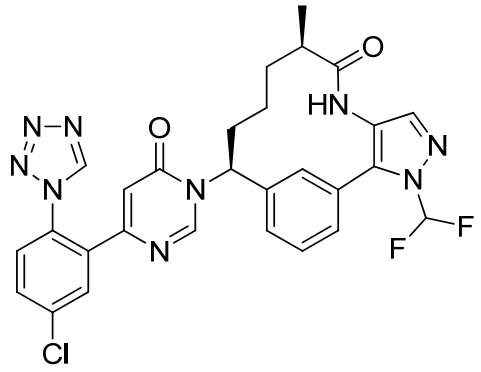
1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (22.1 mg, 44 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 198 reemplazando 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol por 6-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol, preparado como se describió en el Intermediario 20. MS (ESI) *m/z*: 593.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.38 (s, 1H), 8.73 - 8.65 (m, 2H), 7.84 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.42 (m, 6H), 6.46 (s, 1H), 5.88 (dd, *J*=12.5, 4.2 Hz, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 1H), 0.94 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.60 (br. s., 1H). HPLC analítica (método A): RT = 7.93 min, pureza = > 99 %; Factor XIa Ki = 0.1 nM,

Calicreína plasmática Ki = 10 nM.

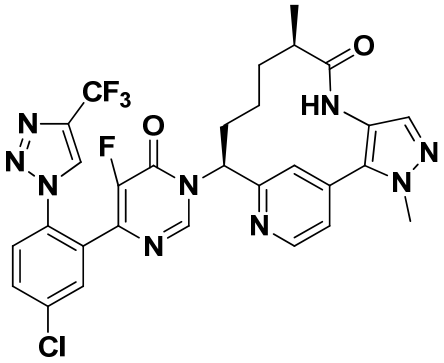
Ejemplo 201. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10.5 mg, 40 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 200 reemplazando (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona por (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 35. MS (ESI) ***m/z***: 592.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.39 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.4

Hz, 1H), 7.78 - 7.42 (m, 7H), 7.34 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.76 (dd, J=12.8, 3.1 Hz, 1H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.58 - 1.41 (m, 2H), 1.21 - 1.03 (m, 4H) HPLC analítica (método A): RT = 8.50 min, pureza = > 99 %; Factor XIa Ki = 0.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 6 nM.

Ejemplo 202. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



202A. Preparación de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-fluoropirimidin-4-ol.

A una solución de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (100 mg, 0.325 mmol) en CH_3CN (2 ml) se agregó ®Selectfluor® (115 mg, 0.325 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, luego se agregó DMF (0.5 ml) para solubilizar la mezcla. La reacción se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla de

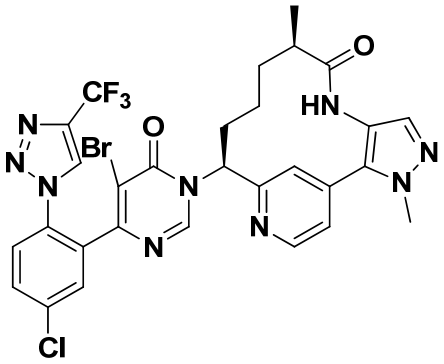
reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa. Después de que las fracciones puras se concentraron, el residuo se dividió en EtOAc y $NaHCO_3$ saturado, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-fluoropirimidin-4-ol (13 mg, 12.3 % de rendimiento) como una espuma blancuzca. MS(ESI) ***m/z:*** 326.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, ***J***=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H).

202B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

(9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-fluoro-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (3 mg, 10 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, usando 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-fluoropirimidin-4-ol. MS (ESI) ***m/z***: 608.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.78 - 8.68 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.81 -

7.74 (m, 1H), 7.71 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.00 (dd, *J*=12.4, 3.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.68 (m., 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -77.46 (s), -147.07 (s). HPLC analítica (método A): RT = 9.43 min, pureza = 93 %; Factor XIa Ki = 0.12 nM, Calicreína plasmática Ki = 13 nM.

Ejemplo 203. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{5-bromo-4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



203A. Preparación de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-fluoropirimidin-4-ol.

A una solución de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (100 mg, 0.325 mmol) en CH_3CN (2 ml) se agregó NBS (63.5 mg, 0.357 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La reacción se

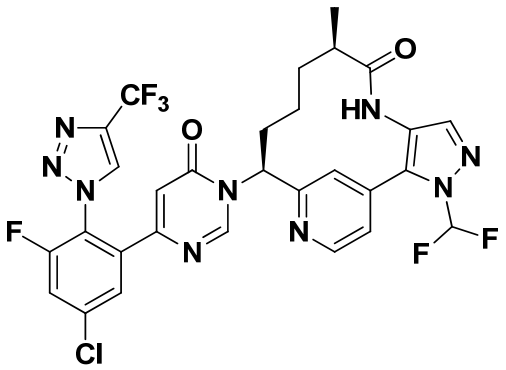
dividió en DCM y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y luego se purificaron mediante cromatografía de fase normal para obtener 5-bromo-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (117 mg, 93 % de rendimiento) como una espuma blanca. MS(ESI) ***m/z:*** 388.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.62 (m, 1H), 7.53 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H).

203B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{5-bromo-4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

(9*R*,13*S*)-13-{5-bromo-4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (4 mg, 13 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 5-bromo-6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol, preparado como se describió en el Ejemplo 203A. MS (ESI) ***m/z***: 670.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.73 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 4H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 5.99 (dd, ***J***=12.8,

3.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.49 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.69 (m,1H). HPLC analítica (método A): RT = 11.12 min, pureza = 99 %; Factor XIa Ki = 4.6 nM, Calicreína plasmática Ki = 220 nM.

Ejemplo 204. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-3-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



204A. Preparación de 6-(5-cloro-3-fluoro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol.

6-(5-cloro-3-fluoro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol se preparó de manera similar al Intermediario 15 a partir de 2-bromo-4-cloro-6-fluoroanilina en lugar de 2-bromo-4-cloroanilina. MS (ESI) *m/z*: 360.0 $(M+H)^+$.

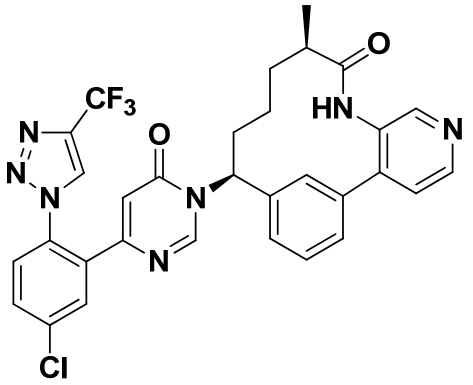
204B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-3-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-3-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (25 mg, 23.4%) se preparó de manera similar al Ejemplo 56 usando 6-(5-cloro-3-fluoro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) *m/z*: 575.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.53 (m, 5H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 6.36 (d, J=0.7 Hz, 1H), 5.89 (dd, J=12.7, 4.5 Hz, 1H), 2.60 (td, J=6.7, 3.0 Hz, 1H), 2.14 (tt, J=12.8, 4.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.53 - 1.30 (m, 2H), 0.88 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.51 (br. s., 1H). HPLC analítica (método A): RT = 9.04 min, pureza = 99.5 %; Factor XIa Ki = 6.8 nM, Calicreína plasmática Ki = 2,700 nM.

Ejemplo 205. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-

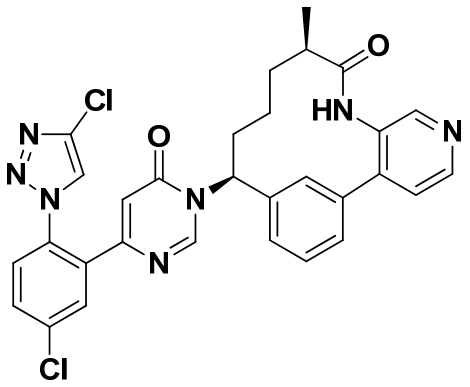
hexaen-9-ona.



(10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, trifluoroacetato (0.0076 g, 36%) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 46 mediante el uso de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, preparado como se describió en el Ejemplo 15B, (10R,14S)-14-amino-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, preparada como se describió en el Intermediario 38, y 4-bromopiridin-3-amina en el Intermediario 38B. MS (ESI) m/z: 620.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, ***J***=5.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 2H), 7.82 - 7.60 (m, 4H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 6.49 (d, ***J***=0.4 Hz, 1H), 5.80 (dd, ***J***=13.0, 3.5 Hz, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.63 - 1.30 (m, 3H), 1.16 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica

(método A): RT = 6.87 min, pureza = 90 %; Factor XIa Ki = 0.11 nM, Calicreína plasmática Ki = 11 nM.

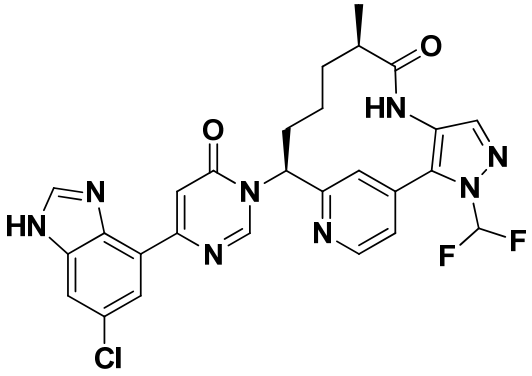
Ejemplo 206. Preparación de (10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.



(10*R*,14*S*)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, trifluoroacetato (0.0062 g, 31%) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 205 mediante el uso de 6-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] pirimidin-4-ol, preparado como se describió en el Intermediario 9E. MS (ESI) m/z: 586.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 2H), 7.93 - 7.84 (m, 3H), 7.75 (dd, *J*=8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 3H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.82 (dd, *J*=13.0, 3.5 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.41 - 2.28

(m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.65 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 1H), 1.17 (d, *J*=7.0 Hz, 3H). HPLC analítica (método A): RT = 6.26 min, pureza = 90 %; Factor XIa Ki = 0.2 nM, Calicreína plasmática Ki = 17 nM.

Ejemplo 207. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(6-cloro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



207A. Preparación de 6-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol.

4-bromo-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol (0.600 g, 2.59 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.790 g, 3.11 mmol), KOAc (0.763 g, 7.78 mmol) se agregaron a dioxano (10.9 ml). Después del burbujeo de Ar a través de la solución durante 2 min, se agregó complejo Pd(dppf)Cl2CH2Cl2 (0.106 g, 0.130 mmol), y la mezcla se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió en EtOAc y

agua. La fase orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró, se concentró para obtener un producto sólido oscuro crudo que se usó en la siguiente reacción. MS (ESI) ***m/z:*** 197.0 (M-C_6H_{10}+H)$^+$.

207B. Preparación de 6-cloro-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol

4-cloro-6-metoxipirimidina (0.562 g, 3.89 mmol), 6-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol (0.722 g, 2.59 mmol) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (0.549 g, 5.18 mmol) en DME (20.74 ml), EtOH (2.59 ml) se purgó con Ar durante varios min. Luego se agregó aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0.212 g, 0.259 mmol) y se calentó a 90 °C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener 6-cloro-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (148 mg, 22%). MS (ESI) ***m/z***: 261.1 (M+H)$^+$ y 263.1 (M+2+H)$^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 8.93 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.20 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.02 (s, 3H).

207C. Preparación de 6-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-4-

il)pirimidin-4-ol.

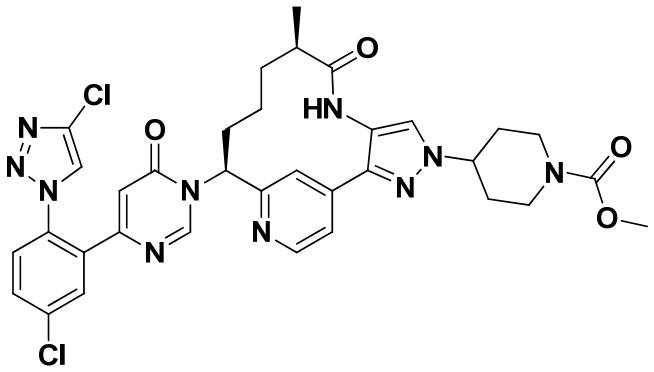
A una solución transparente de 6-cloro-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol (0.148 g, 0.568 mmol) en AcOH (2.88 ml) se agregó HBr acuoso al 63% (0.548 ml, 4.54 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 1 h, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 ml), luego se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x 10 ml), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1x 10 ml), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se trituró con éter de petróleo, se filtró y se secó al vacío para obtener 6-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)pirimidin-4-ol como un sólido color beige. MS (ESI) ***m/z***: 247 $(M+H)^+$ y 249 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 8.03 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.2 Hz, 2H).

207D. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(6-cloro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

(9R,13S)-13-[4-(6-cloro-1H-1,3-benzodiazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (0.7 mg,

0.77%) se preparó de manera similar al Ejemplo 56 usando 6-(6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) *m/z*: 565 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 9.43 (s, 1H), 9.07 (br. s., 1H), 8.76 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.43 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=17.7 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.44 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.99 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.09 (d, J=8.9 Hz, 1H), 1.98 (br. s., 1H), 1.55 (br. s., 4H), 1.40 (br. s., 1H), 0.90 (d, J=6.7 Hz, 3H). HPLC analítica (método C): RT = 1.20 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 120 nM.

Ejemplo 208. Preparación de 4-[(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il]piperidin-1-carboxilato de metilo

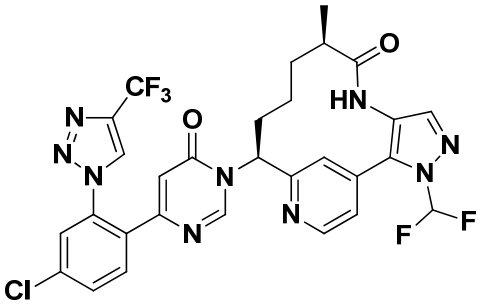


(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-

il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piperidin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Ejemplo 328 (0.015 g, 0.023 mmol), cloroformiato de metilo (2.2 mg, 0.023 mmol) y Et_3N (0.016 ml, 0.114 mmol) se disolvieron en THF (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró. El residuo se purificó mediante de cromatografía de fase inversa para obtener 4-[(9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1***H***-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il]piperidin-1-carboxilato de metilo (10 mg, 61%) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 717.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.69 - 8.64 (m, 1H), 8.63 - 8.57 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, ***J***=2.4 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 6.40 (d, ***J***=0.4 Hz, 1H), 6.11 - 5.99 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.17 - 2.97 (m, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.36 - 2.13 (m, 4H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H), 1.09 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H). HPLC analítica (método A): RT = 7.40 min, pureza = 99%; Factor XIa Ki = 7 nM, Calicreína plasmática Ki = 460 nM.

Ejemplo 209. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{4-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-

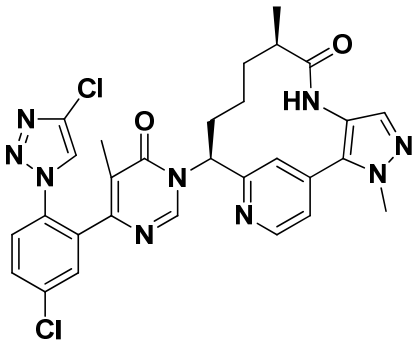
dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



(9*R*,13*S*)-13-(4-{4-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 20 % de rendimiento) se preparó como un sólido mediante el acoplamiento de 6-{4-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.01 g, 0.028 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6), 4, 14, 16-pentaen-8-ona (0.01 g, 0.028 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU y DBU como se describió en el Ejemplo 56. LCMS m/z = 660.2(M+H). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.87 - 8.80 (m, 2H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 2H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 6.49 - 6.46 (s, 1H), 6.08 - 5.99 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 3H), 1.69 - 1.41 (m, 4H), 1.05

- 0.96 (d, 3H), 0.74 - 0.54 (m, 1H). HPLC analítica (Método A) RT = 8.77 min, pureza = 95%; Factor XIa Ki = 48 nM.

Ejemplo 210. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



210A. Preparación de 4-cloro-2-(6-metoxi-5-metilpirimidin-4-il)anilina.

4-cloro-2-(6-metoxi-5-metilpirimidin-4-il)anilina (230mg, 73 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Intermediario 9B, reemplazando 4-cloro-6-metoxipirimidina por 4-cloro-6-metoxi-5-metilpirimidina (200 mg, 1.261 mmol). MS (ESI) *m/z:* 250.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 7.15 (dd, *J*=8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.25 (br. s., 2H), 4.06 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.33 - 1.20 (m, 12H).

210B. Preparación de 4-(5-cloro-2-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxi-5-metilpirimidina.

4-(5-cloro-2-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxi-5-metilpirimidina (70 mg, 20 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Intermediario 9C, reemplazando 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina por 4-cloro-2-(6-metoxi-5-metilpirimidin-4-il)anilina (230 mg, 0.921 mmol). MS(ESI) *m/z:* 374.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 3H), 0.04-0.05 (m, 9H).

210C. Preparación de 4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxi-5-metilpirimidina.

4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxi-5-metilpirimidina (29 mg, 46 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Intermediario 9D, reemplazando 4-{5-cloro-2-[4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] fenil}-6-metoxipirimidina por 4-(5-cloro-2-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxi-5-metilpirimidina (70 mg, 0.187 mmol). MS(ESI) *m/z:* 336.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.83 (s, 3H).

210D. Preparación de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-

triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol.

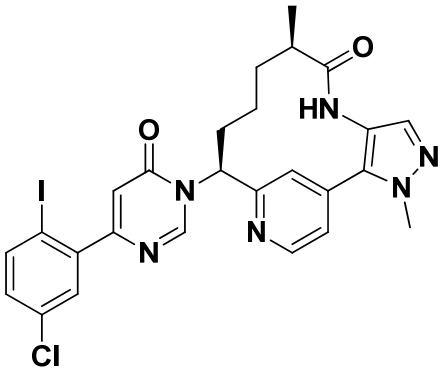
6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol (10 mg, 36 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Intermediario 9E, reemplazando 4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-metoxipirimidina por 4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxi-5-metilpirimidina (29 mg, 0.086 mmol). MS(ESI) ***m/z:*** 322.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, ***J***=2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, ***J***=0.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, ***J***=2.1, 0.6 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H).

210E. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (8.8 mg, 37 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol (0.010 g, 0.031 mmol). MS (ESI) ***m/z***: 604.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.79 - 8.70 (m, 2H),

8.27 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.68 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J*=5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.95 (dd, *J*=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.77 (m., 1H); HPLC analítica (método A): RT = 7.79 min, pureza = 93 %; Factor XIa Ki = 3.5 nM, Calicreína plasmática Ki = 240 nM.

Ejemplo 211. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-iodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



211A. Preparación de 4-(5-cloro-2-iodofenil)-6-metoxipirimidina.

La solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2 g, 8.49 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 8A, en ACN (56.6 ml) se enfrió a 0 °C, luego se agregó *p*-TsOH•H_2O (4.04 g, 21.22 mmol). Una solución de $NaNO_2$ (1.171 g, 16.97 mmol) y NaI (3.18 g, 21.22 mmol) en agua

(28.3 ml) se agregó lentamente a la mezcla de reacción anterior, y la reacción se tornó una solución de color marrón oscuro. Después de unos pocos min, la reacción se tornó turbia. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un sólido. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-(5-cloro-2-iodofenil)-6-metoxipirimidina (2.13 g, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 347.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) d 8.87 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.88 (d, ***J***=8.3 Hz, 1H), 7.44 (d, ***J***=2.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, ***J***=8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.93 (d, ***J***=1.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H).

211B. Preparación de 6-(5-cloro-2-iodofenil)pirimidin-4-ol.

6-(5-cloro-2-iodofenil)pirimidin-4-ol (0.24 g, 100 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 140B, reemplazando 4-(5-cloro-2-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina por 4-(5-cloro-2-iodofenil)-6-metoxipirimidina (0.25 g, 0.721 mmol), y el tiempo de reacción fue de 1 h a 85 °C. MS (ESI) ***m/z***: 333.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.27 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.95 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, ***J***=2.6 Hz, 1H), 7.21

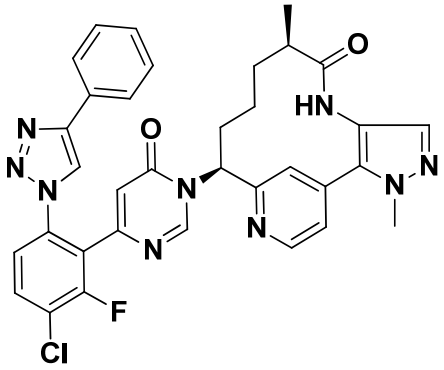
(dd, *J*=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.54 (d, *J*=0.9 Hz, 1H).

211C. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-iodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.

(9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-iodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (125 mg, 68 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-iodofenil)pirimidin-4-ol (100 mg, 0.301 mmol). MS (ESI) *m/z*: 615.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 2H), 7.21 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.07 (dd, *J*=12.8, 4.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.38 (tt, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.68 - 1.44 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.79 - 0.64 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.71 min, 99.6% de pureza; Factor XIa Ki = 12 nM, Calicreína plasmática Ki = 140 nM.

Ejemplo 212. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-

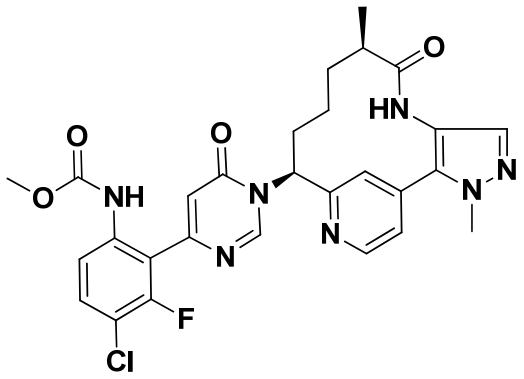
1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



(9R,13S)-13-{4-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (3 mg, 19 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-[3-cloro-2-fluoro-6-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]pirimidin-4-ol (9 mg, 0.024 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, y (9R,13S)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (7.3 mg, 0.024 mmol).. LCMS m/z 650.3(M+H). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 - 8.77 (m, 1H), 8.62 - 8.57 (m, 1H), 8.56 - 8.54 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 3H), 7.66 - 7.62 (dd, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 6.68 - 6.64 (m, 1H), 5.98-5.94(m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.39 - 2.22 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 1H), 1.07 - 1.00 (d, 3H), 0.86 - 0.67

(m, 1H); Factor XIa Ki = 0.81 nM, Calicreína plasmática Ki = 28 nM.

Ejemplo 213. Preparación de N-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)carbamato, trifluoroacetato.



213A. Preparación de N-[4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]carbamato.

4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0.024 g, 0.095 mmol) se disolvió en DCM (5ml). A esta solución se agregó secuencialmente TEA (1 ml), y luego cloroformiato de metilo (8.94 mg, 0.095 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se concentró al vacío hasta obtener un aceite y se inactivó con HCl diluido (5 ml). Los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2x25 ml), se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron hasta convertirse en un aceite. LCMS m/z 312.1(M+H). RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.30 - 10.24 (m, 1H), 8.84 - 8.81 (m, 1H),

8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.67 (s, 3H). El producto crudo se colocó en un vial pequeño y se disolvió en AcOH (1 ml) y a esto se agregó 48% de HBr (0.1 ml) y se calentó a 80°C hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se concentró y se inactivó con agua (25 ml), se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para obtener N-[4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]carbamato como una película blanca (13 mg). LCMS m/z 299.1(M+H).

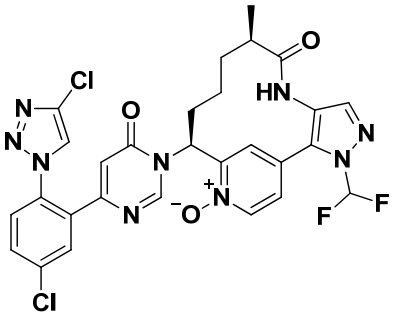
213B: Preparación de N-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)carbamato.

N-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)carbamato (1.1 mg, 4.21 % de rendimiento) se preparó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de N-[4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]carbamato (13 mg, 0.044 mmol), (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 0.044 mmol). LCMS m/z 580.1(M+H). RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 9.39 - 9.34 (m, 1H), 9.24 - 9.21 (m, 1H), 9.05 - 9.02 (m, 1H), 8.74 - 8.70

(m, 1H), 7.74 - 7.57 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 6.61 - 6.55 (m, 1H), 5.99 - 5.87 (m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 3H), 3.65 - 3.59 (m, 3H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.53 - 1.30 (m, 2H), 0.94 - 0.87 (m, 3H), 0.56 - 0.36 (m, 1H). Ortogonal, RT. 1.605 min pureza 97%; Factor XIa Ki = 110 nM.

Ejemplo 214

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-15-io-15-olato.

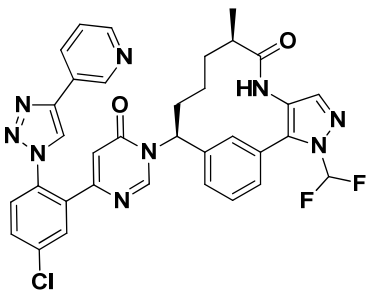


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Ejemplo 88, se disolvió en EtOAc (2 ml), y se agregó m-CPBA (0.021 g, 0.120 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener

(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-15-io-15-olato (11 mg, 15%) como un sólido blanco. MS (ESI) *m/z*: 642.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H(500MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.40 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 7.98 - 7.86 (m, 3H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.72 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.49 - 5.31 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 1H), 1.06 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 1.01 - 0.85 (m, 1H). HPLC analítica (método C): RT = 1.45 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 0.35 nM, Calicreína plasmática Ki = 74 nM.

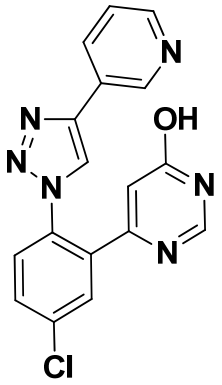
Ejemplo 215

Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato.



215A. Preparación de 6-{5-cloro-2-[4-(piridin-3-il)-1H-

1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol.



4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (0.1 g, 0.424 mmol) se disolvió en ACN (5 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución se agregó isopentilnitrito ((0.075 g, 0.636 mmol), y luego se agregó $TMSN_3$ (0.073 g, 0.636 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 h, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la solución se agregó Cu_2O (6.1 mg, 0.042 mmol), y luego 3-etinilpiridina (0.044 g, 0.424 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. La reacción se tornó de color gris lechoso a transparente en alrededor de 2 min. Después de 1 h, la reacción se concentró y se purificó directamente mediante una columna Isco de gel de sílice de 12 g usando hexano/EtOAc como eluyentes para obtener 6-{5-cloro-2-[4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.069 g) como un líquido naranja amarillento. LCMS m/z 355.1 (M+H). RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 - 8.86 (m, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.29 (s, 5H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 3H). El producto se disolvió en AcOH (1 ml), y se

agregó HBr acuoso al 48% (0.2 ml), se selló y se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se concentró y se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener 6-{5-cloro-2-[4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol como un aceite (0.011 g, 7% de rendimiento). LCMS m/z 351.1 (M+H).

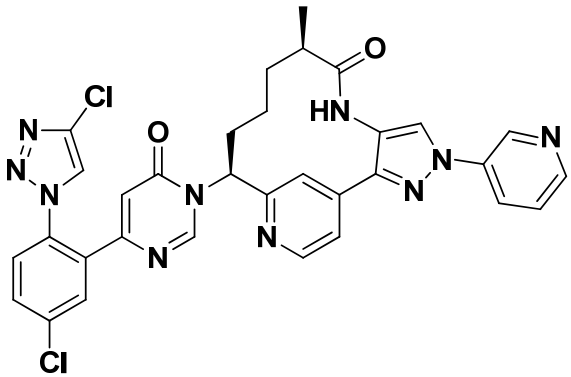
215B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato

(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona trifluoroacetato se preparó (3.5 mg, 14.1%) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-{5-cloro-2-[4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (12 mg, 0.034 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11 mg, 0.034 mmol). LCMS m/z 668.1 (M+H). RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 9.45 - 9.41 (m, 1H), 9.13 - 9.09 (m,

1H), 9.02 - 8.97 (m, 1H), 8.69 - 8.62 (m, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.93 - 7.83 (m, 4H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 6.50 - 6.46 (m, 1H), 5.71 - 5.59 (m, 1H), 2.55 - 2.29 (m, 2H), 1.99 - 1.81 (m, 2H), 1.54 - 1.39 (m, 1H), 1.28 - 1.06 (m, 2H), 1.05 - 0.98 (d, 3H), 0.50 - 0.31 (m, 1H). Ortogonal, RT. 1.652 pureza > 92%; Factor XIa Ki = 0.48 nM, Calicreína plasmática Ki = 75 nM.

Ejemplo 216

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.



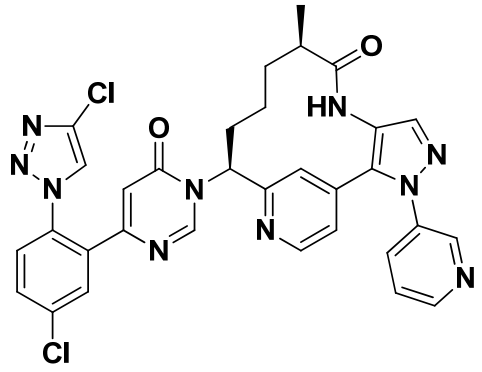
(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Ejemplo 101,

(0.09 g, 0.156 mmol), (1*R*,2*R*)-*N*1,*N*2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0.022 g, 0.156 mmol), Cs_2CO_3 (0.102 g, 0.312 mmol) y 3-iodopiridina (0.032 g, 0.156 mmol) se agregaron a un vial para microondas de 5 ml. Se agregó DMF (2 ml), y el vial se purgó con Ar (3x). Se agregó CuI (2 mg, 10.50 µmol), el vial se selló con una tapa de vial para microondas, y la reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 30 min. La reacción luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener, trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (52 mg, 42% de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS (ESI) ***m/z***: 653.6 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.34 - 9.21 (m, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 1H), 8.72 - 8.64 (m, 2H), 8.60 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 6.47 - 6.35 (m, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 1H), 1.42 - 1.26 (m, 1H), 1.11 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.97 - 0.85 (m, 2H). HPLC analítica (método A): RT = 6.69 min, pureza = 97.5%; Factor XIa Ki = 0.57 nM, Calicreína plasmática Ki = 10 nM.

Ejemplo 217

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-

1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-(piridin-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

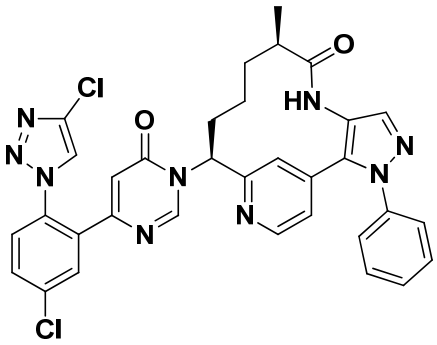


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-(piridin-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se sintetizó como un producto secundario (24 mg, 19% de rendimiento) de la reacción para obtener (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona, Ejemplo 216. MS (ESI) *m/z*: 653.6 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.27 - 9.27 (m, 1H), 9.30 - 9.21 (m, 1H), 8.63 (s, 6H), 8.39 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 3H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 6.50 - 6.37 (m, 1H), 5.95 - 5.80 (m, 1H), 2.78 - 2.60 (m, 1H), 2.55 - 2.39 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 2H),

1.83 - 1.65 (m, 1H), 1.61 - 1.44 (m, 2H), 1.32 (d, *J*=7.0 Hz, 5H). HPLC analítica (método A): RT = 6.45 min, pureza = 95%; Factor XIa Ki = 74 nM, Calicreína plasmática Ki = 600 nM.

Ejemplo 218

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



218A. Preparación de 4-nitro-1-fenil-1H-pirazol.

A una matraz de 3 cuellos se agregó 4-nitro-1H-pirazol (3.0 g, 26.5 mmol), ácido fenilborónico (5.18 g, 42.4 mmol), NaOH (1.061 g, 26.5 mmol), $CuCl_2$ (0.357 g, 2.65 mmol) y MeOH (25 ml). La mezcla de reacción anterior luego se sometió a reflujo durante la noche mientras se hizo burbujear aire a través de aquella. El solvente luego se retiró al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener 4-nitro-1-fenil-1H-pirazol (3.5 g, 17.58 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z:* 190.1 $[M+H]^+$.

218B. Preparación de (1-(4-(4-nitro-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo.

A un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado con N_2, se agregó (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo, preparado como se describió en el Intermediario 23, (2.5 g, 8.84 mmol), 4-nitro-1-fenil-1H-pirazol (1.67 g, 8.84 mmol) y dioxano (50 ml). La solución se hizo burbujear con N_2 durante 5 min, y se agregaron $Pd(OAc)_2$ (0.1 g, 0.442 mmol), di(adamantan-1-il)(butil)fosfina (0.317 g, 0.884 mmol), K_2CO_3 (3.67 g, 26.5 mmol) y PvOH (0.271 g, 0.265 mmol). La mezcla de reacción se hizo burbujear con N_2 durante 5 min, luego se calentó a 100 °C durante 3 h. Se agregó agua (200 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal que se eluyó con un gradiente de hexanos/EtOAc produjo (1-(4-(4-nitro-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (3.0 g, 6.54 mmol, 74 % de rendimiento) como un aceite levemente amarillo. MS(ESI) *m/z:* 436.5 $[M+H]^+$.

218C. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-Amino-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

(9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar como se describió en el Intermediario 30 mediante el uso de (1-(4-(4-nitro-1-fenil-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo. (0.11 g, 0.34 mmol, 90 % de rendimiento). MS(ESI) *m/z:* 362.5 $[M+H]^+$.

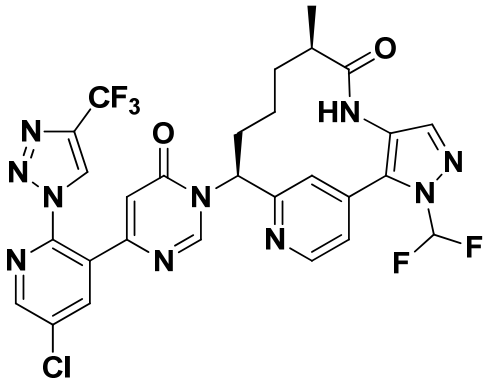
218D. Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.024 g, 0,030 mmol, 33% de rendimiento) se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.028 g, 0.091 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, y (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.033 g, 0.091 mmol). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 8.39 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (d, *J*=2.4 Hz, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.51

- 7.38 (m, 5H), 6.66 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.76 (td, *J*=6.5, 3.1 Hz, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.74 - 1.56 (m, 1H), 1.55 - 1.39 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.65 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 652.6 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 9.41 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 83 nM, Calicreína plasmática Ki = 2,700 nM.

Ejemplo 219

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

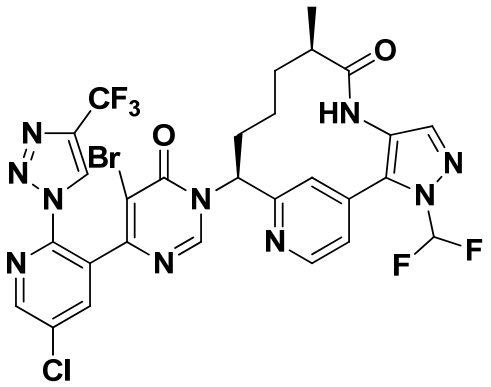


(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraaza-triciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 3 % de rendimiento) como un sólido, se preparó mediante el acoplamiento de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-

triazol-1-il]piridin-3-il}pirimidin-4-ol (0.014 g, 0.04 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6), 4, 14, 16-pentaen-8-ona (0.014 g, 0.04 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU y DBU como se describió en el Ejemplo 56. MS m/z = 661.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.30 - 9.27 (m, 1H), 9.08 - 9.03 (m, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.37 - 8.33 (m, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 6.14 - 6.00 (m, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 2.47 - 2.29 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.70 - 1.46 (m, 2H), 1.07 - 0.96 (d, 3H), 0.75 - 0.55 (m, 1.H). HPLC analítica (Método A) RT = 11.3 min, pureza = 98%; Factor XIa Ki = 35 nM, Calicreína plasmática Ki = 7,200 nM.

Ejemplo 220

Preparación de (9R,13S)-13-(5-bromo-4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

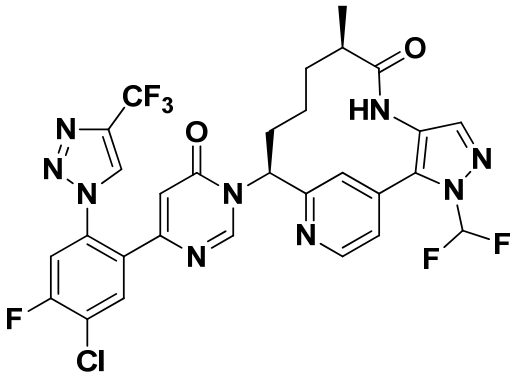


(9R,13S)-13-(5-bromo-4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-

1H-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se aisló como un subproducto del Ejemplo 219 (3 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido, mediante el acoplamiento de 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il}pirimidin-4-ol que contenía 5-bromo-6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]piridin-3-il}pirimidin-4-ol (0.014 g, 0.04 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6), 4, 14, 16-pentaen-8-ona (0.014 g, 0.04 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU y DBU como se describió en el Ejemplo 56. MS m/z = 740.4(M+H).$^{+}$ HPLC analítica (Método A) RT = 12.2 min, pureza = 93%; Factor XIa Ki = 250 nM, Calicreína plasmática Ki = 7,000 nM.

Ejemplo 221

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-4-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

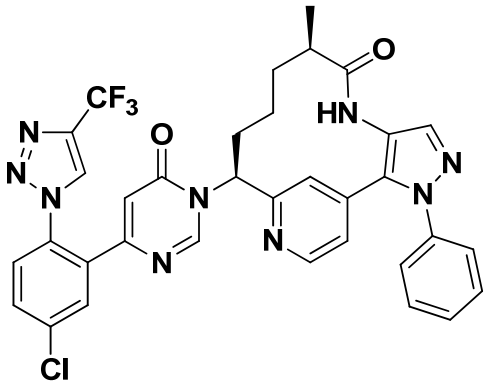


(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-4-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 15% de rendimiento) como un sólido, se preparó mediante el acoplamiento de 6-{5-cloro-4-fluoro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.013 g, 0.036 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.012 g, 0.036 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU y DBU como se describió anteriormente. MS m/z = 678.1 (M+H). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.88 - 8.82 (m, 2H), 8.75 - 8.72 (m, 1H),

8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.09 - 5.96 (m, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 2.81 - 2.64 (m, 1H), 2.37 - 2.21 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.68 - 1.42 (m, 2H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3H); Factor XIa Ki = 4.7 nM, Calicreína plasmática Ki = 1.300 nM.

Ejemplo 222

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

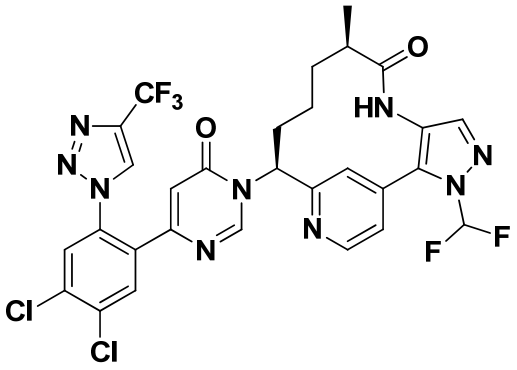


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4.5 mg, 0.005 mmol, 6% de rendimiento) se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-{5-cloro-2-[4-

(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.031 g, 0.091 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 15, y (9*R*,13*S*)-13-amino-9-metil-3-fenil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.033 g, 0.091 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 218C. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 5H), 6.66 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.45 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.03 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.76 (td, *J*=6.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 (tt, *J*=12.7, 4.5 Hz, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.03 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.66 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 686.6 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 10.03 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 48 nM, Calicreína plasmática Ki = 3,700 nM.

Ejemplo 223

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{4,5-dicloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

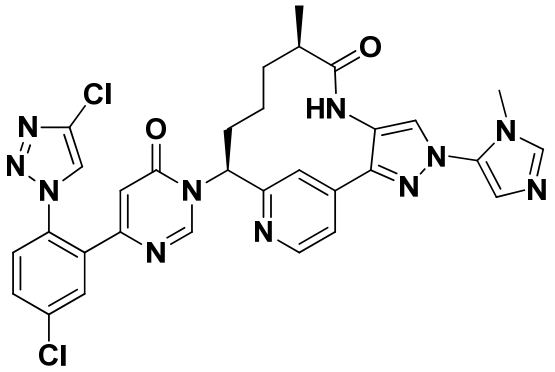


(9R,13S)-13-(4-{4,5-Dicloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (5 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido se preparó mediante el acoplamiento de 6-{4,5-dicloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.012 g, 0.03 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.011 g, 0.03 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU y DBU como se describió en el Ejemplo 56. MS m/z = 694.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.88 - 8.83 (m, 2H), 8.75 - 8.71 (m, 1H),

8.10 - 8.08 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 6.47 (d, J=0.7 Hz, 1H), 6.08 - 6.00 (m, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 1H), 2.36 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.67 - 1.42 (m, 2H), 1.06 - 0.95 (d, 3H), 0.71 - 0.53 (m, 1H).HPLC analítica (Método A) RT = 13.3 min, pureza = 98%; Factor XIa Ki = 11 nM, Calicreína plasmática Ki = 4,500 nM.

Ejemplo 224

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.

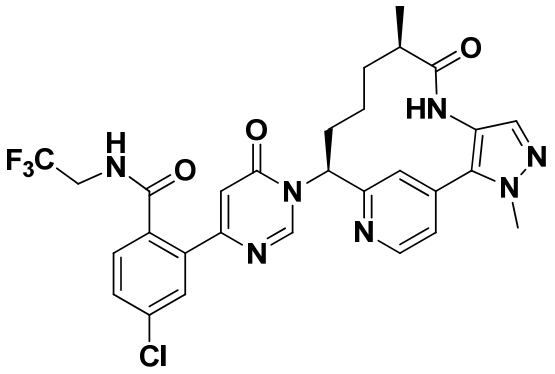


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (21 mg, 18%) como un sólido de color durazno se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo

216, mediante el uso de 5-iodo-1-metil-1*H*-imidazol. MS (ESI) *m/z*: 656.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.06 - 9.01 (m, 1H), 8.82 - 8.77 (m, 1H), 8.70 - 8.65 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 1H), 7.99 - 7.97 (m, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 6.42 - 6.38 (m, 1H), 6.17 - 6.06 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 1.13 - 1.05 (m, 3H), 0.87 - 0.74 (m, 1H). HPLC analítica (método A): RT = 5.81 min, pureza = 91%; Factor XIa Ki = 4.5 nM, Calicreína plasmática Ki = 220 nM.

Ejemplo 225

Preparación de 4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida.



225A. Preparación de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida.

A un matraz de fondo redondo se agregó ácido 4-cloro-2-

(6-metoxipirimidin-4-il)benzoico (0.374 g, 1.413 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 168B, EtOAc (7.07 ml), 2,2,2-$CF_3CH_2NH_2$ (0.14 g, 1.413 mmol) y piridina (0.229 ml, 2.83 mmol). La solución se enfrió en un MeOH/baño de hielo, y se agregó 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinan-2,4,6-trióxido 50% p/p en EtOAc, (1.26 ml, 2.120 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Se agregó DCM (~10ml), más unas pocas de MeOH para obtener una suspensión amarilla. El sólido se filtró, y el filtrado se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (0.155 g, 32 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 346.4 $(M+H)^+$.

225B. Preparación de 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida.

A una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (0.05 g, 0.145 mmol) en ACN (0.96 ml) se agregó TMSI (0.118 ml, 0.868 mmol). La reacción se calentó a 50 °C. Después de 6 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10%, y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secaron en Na_2SO_4,

se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (0.02 g, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 332.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.14 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.69 (d, ***J***=2.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 6.63 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 3.98 (q, ***J***=9.5 Hz, 2H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -73.22 (s).

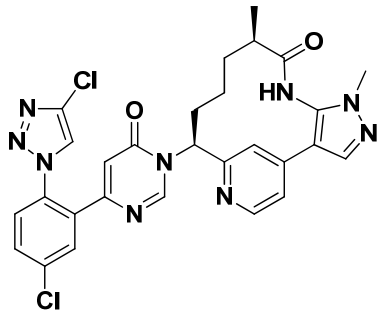
225C. Preparación de trifluoroacetato de 4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida.

Trifluoroacetato de 4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (4.8 mg, 11 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, reemplazando 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol por 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (0.02 g, 0.060 mmol). MS (ESI) ***m/z***: 614.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.73 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 7.72 -7.71 (m, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.05 (dd, ***J***=12.5, 4.2 Hz, 1H),

4.08 - 3.90 (m, 5H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.68 - 1.42 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.79 - 0.62 (m, 1H). RMN-^{19}F (376MHz, CD_3OD) δ -73.10 (s), -77.67 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 6.78 min, 98.2% de pureza; Factor XIa Ki = 23 nM, Calicreína plasmática Ki = 3,400 nM.

Ejemplo 226

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona.



226A. Preparación de N-[(1*S*)-1-[4-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato.

En un vial para microondas se agregaron ácido (*S*)-(2-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico (500 mg, 1.712 mmol), 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-amina (301 mg, 1.712 mmol), (DtBPF)PdCl2 (55.8 mg, 0.086 mmol), K_3PO_4 3 M (1.712 ml, 5.13 mmol) y THF (18 ml). La mezcla de reacción se purgó con Ar (3x) luego se calentó a 130 °C en un microondas durante 30 min. La mezcla de reacción

luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (2 x 15 ml). El producto crudo luego se sometió a cromatografía de gel de sílice para obtener N-[(1*S*)-1-[4-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato (0.5 g, 1.383 mmol, 81 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 344.5 $(M+H)^+$.

226B. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-amino-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona.

(9*R*,13*S*)-13-amino-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona (83 mg, 0.263 mmol, 88 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Intermediario 32 reemplazando el Intermediario 32C por N-[(1*S*)-1-[4-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]carbamato, y se continuó a través del resto de la secuencia como se describe en la preparación del Intermediario.

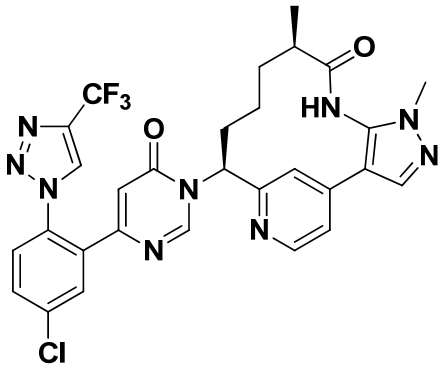
226C. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona.

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-

il}-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona (24 mg, 0.032 mmol, 34 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (28.8 mg, 0.094 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 9, y (9***R***,13***S***)-13-amino-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona (28.0 mg, 0.094 mmol). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, ***J***=5.7 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.89 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.94 (br. s., 1H), 3.82 (s, 3H), 2.88 (d, ***J***=18.3 Hz, 1H), 2.36 (br. s., 1H), 2.29 - 2.07 (m, 2H), 1.76 (d, ***J***=7.3 Hz, 1H), 1.55 (br. s., 1H), 1.15 (br. s., 3H), 1.00 (br. s., 1H). MS(ESI) ***m/z***: 590.5 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.04 min, pureza = >95.0 %; Factor XIa Ki = 106 nM.

Ejemplo 227

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona.

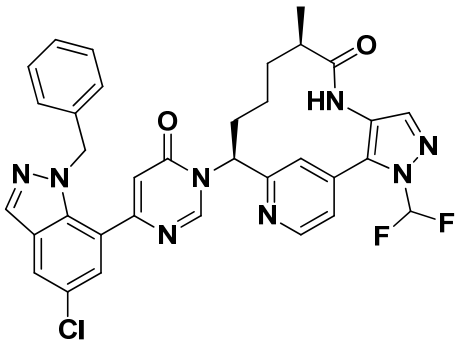


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-5,9-dimetil-4,5,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),3,14,16-pentaen-8-ona (21 mg, 0.027 mmol, 29 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 226 reemplazando 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol por 6-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (32.0 mg, 0.094 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 15. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.55 - 8.42 (m, 2H), 8.02 (br. s., 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.93 (br.

s., 1H), 3.79 (s, 3H), 2.99 - 2.81 (m, 1H), 2.32 (br. s., 1H), 2.26 - 2.04 (m, 2H), 1.73 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 1.52 (br. s., 1H), 1.26 - 1.07 (m, 3H), 0.99 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 624.5 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.83 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 97 nM.

Ejemplo 228

Preparación de (9R,13S)-13-[4-(1-bencil-5-cloro-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



228A. Preparación de 6-(1-bencil-5-cloro-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol.

6-(1-bencil-5-cloro-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (32 mg, 32%) se preparó de manera similar al intyermediario 22 reemplazando MeI por BnBr. MS (ESI) *m/z*: 337 $(M+H)^+$ y 339 $(M+2+H)^+$.

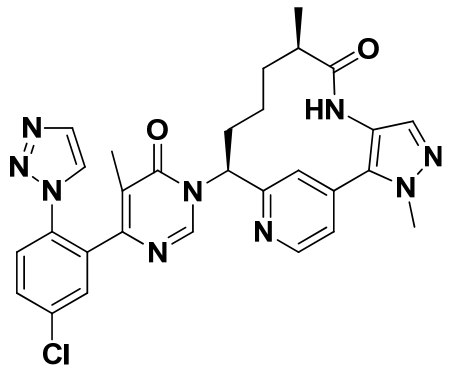
228B. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(1-bencil-5-cloro-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(1-bencil-5-cloro-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 9.7%) se preparó de manera similar al Ejemplo 56 usando 6-(1-bencil-5-cloro-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) ***m/z***: 655 $(M+H)^+$ y 657 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d4) d 8.99 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.47 - 8.39 (m, 1H), 8.28 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.72 (d, J=13.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 4H), 6.05 - 5.94 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.65 (d, J=6.2 Hz, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.56 - 1.33 (m, 3H), 0.90 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.53 (br. s., 1H). HPLC analítica (método A): RT = 10.76 min, pureza = >95 %; Factor XIa Ki = 110 nM.

Ejemplo 229

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-

triazol-1-il)fenil]-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



229A. Preparación de 6-(5-cloro-2-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol.

6-(5-cloro-2-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol (53 mg, 50 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Intermediario 18C, reemplazando 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo por 4-(5-cloro-2-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6-metoxi-5-metilpirimidina (0.110 g, 0.294 mmol). MS(ESI) *m/z:* 560.4 $(M+H)^+$.

229B. Preparación de 6-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol.

A una solución de 6-(5-cloro-2-(4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol (53 mg, 0.147 mmol) en THF (5 ml) se agregó TBAF 1 M en THF (0.162 ml, 0.162 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la

solución se concentró y se dividió en EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se concentró y luego se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener 6-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol (14 mg, 33 % de rendimiento) como un vidrio naranja. MS(ESI) ***m/z:*** 288.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.71 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 3H), 7.51 (t, ***J***=1.3 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H).

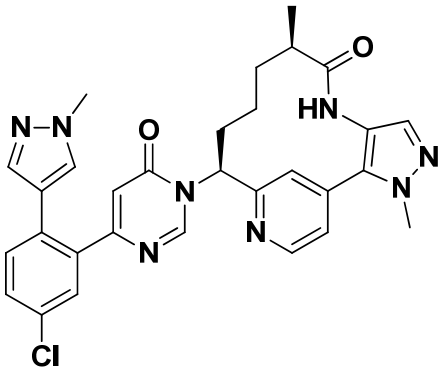
229C. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (13 mg, 37 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, reemplazando 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol por 6-(5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-5-metilpirimidin-4-ol (0.014 g, 0.049 mmol). MS (ESI) ***m/z***: 570.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ8.89 (s, 1H), 8.76 (d, ***J***=5.5 Hz, 1H), 8.17 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H),

7.80 - 7.71 (m, 3H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 5.93 (dd, *J*=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.70 (td, *J*=6.8, 3.3 Hz, 1H), 2.36 (ddt, *J*=12.6, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H), 1.03 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.79 (m,1H). HPLC analítica (método A): RT = 6.51 min, pureza = 99 %; Factor XIa Ki = 63 nM, Calicreína plasmática Ki = 2.200 nM.

Ejemplo 230

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

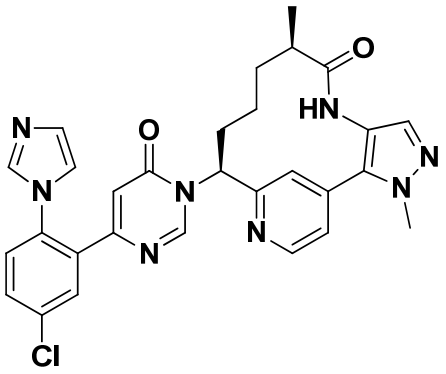


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1.14 mg, 7 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 49, reemplazando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 1-metil-3-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. MS (ESI) ***m/z***: 569.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.71 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.87 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (dd, ***J***=8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 6.26 (d, ***J***=2.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.00 - 5.92 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.42 (m, 2H), 1.00 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.76 - 0.60 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.34 min, 98.4% de pureza; Factor XIa Ki = 800 nM.

Ejemplo 231

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

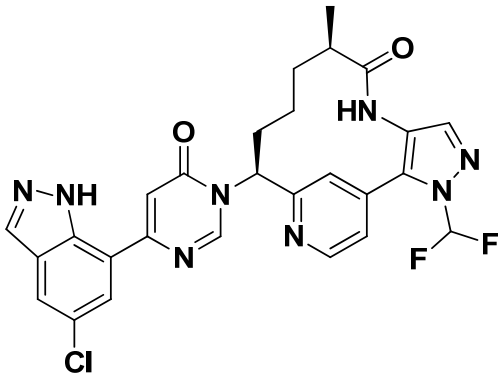


A la solución de trifluoroacetato de 1H-imidazol (8.86 mg, 0.130 mmol) y (9***R***,13***S***)-13-[4-(5-cloro-2-iodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona (0.02 g, 0.033 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 211, en DMSO (1 ml) se agregaron CuI (0.62 mg, 3.25 µmol), L-prolina (0.75 mg, 6.51 µmol) y K_2CO_3 (0.013 g, 0.098 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 555.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 9.19 (s, 1H), 8.77 - 8.67 (m, 2H), 7.92 (d, ***J***=2.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 4H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.00 - 5.91 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.39 (m, 2H), 1.01 (d, ***J***=6.9 Hz, 3H), 0.79 - 0.63 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 4.41 min, 99.9% de pureza; Factor XIa Ki = 23 nM, Calicreína plasmática Ki = 1,100 nM.

Ejemplo 232

Preparación de (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



232A. Preparación de 6-(5-cloro-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol.

6-(5-cloro-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (13.8 mg, 17%) se preparó de manera similar al Ejemplo 207C a partir de 7-bromo-5-cloro-1H-indazol en lugar de 4-bromo-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol. MS (ESI) *m/z*: 247 $(M+H)^+$ y 249 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=0.7 Hz, 1H).

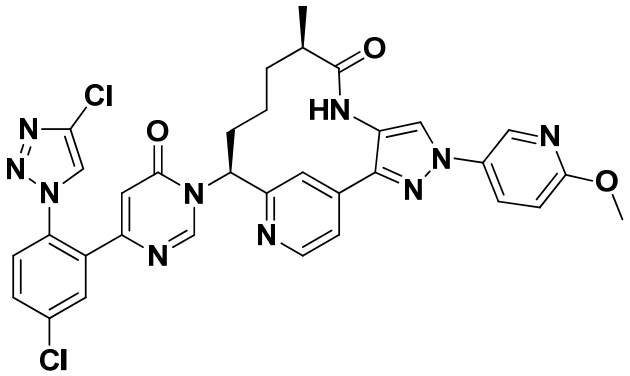
232B. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-1H-indazol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo-[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-1H-indazol-

7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo-[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (5 mg, 13%) se preparó de manera similar al Ejemplo 56 usando 6-(5-cloro-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) ***m/z***: 565 $(M+H)^+$ y 567 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d6) d 13.40 (br. s., 1H), 9.37 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.98 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.74 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 5.93 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.26 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.49 - 1.30 (m, 2H), 0.83 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.35 (br. s., 1H). HPLC analítica (método A): RT = 11.43 min, pureza = >95 %; Factor XIa Ki = 110 nM, Calicreína plasmática Ki = 4,300 nM.

Ejemplo 233

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(6-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.

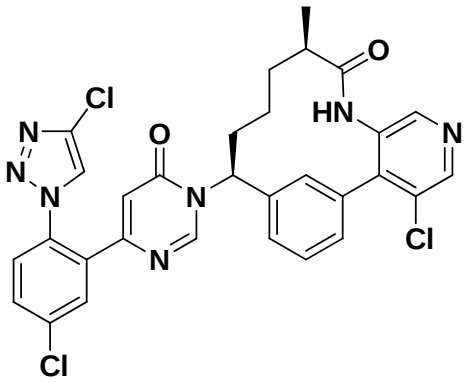


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(6-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 5-iodo-2-metoxipiridina para obtener trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(6-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona como un sólido marrón (12 mg, 23%). MS (ESI) *m/z*: 683.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.74 - 8.69 (m, 1H), 8.68 - 8.62 (m, 2H), 8.36 (d, *J*=7.4 Hz,

2H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.92 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=2.5 Hz, 2H), 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.41 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 6.13 - 6.03 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.38 - 2.22 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 1.11 (d, *J*=6.9 Hz, 3H). HPLC analítica (método A): RT = 9.08 min, pureza = 95%; Factor XIa Ki = 1.1 nM, Calicreína plasmática Ki = 16 nM.

Ejemplo 234

Preparación de (10R,14S)-3-cloro-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.

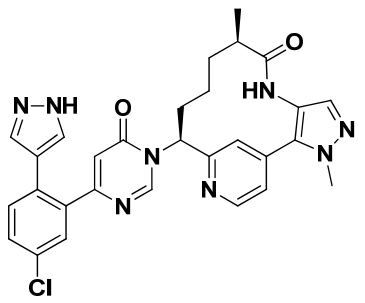


(10*R*,14*S*)-3-cloro-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, trifluoroacetato (0.0069 g, 44%) se preparó de acuerdo con los procedimientos

descritos en el Ejemplo 206 mediante el uso de (10R,14S)-14-amino-3-cloro-10-metil-5,8-diazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, preparada como se describió en el Intermediario 38, reemplazando 2-bromopiridin-3-amina por 4-bromo-5-cloropiridin-3-amina en el Intermediario 38B. MS (ESI) m/z: 620.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD, 60 °C) δ 9.00 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 - 8.60 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (d, ***J***=2.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, ***J***=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 4H), 7.73 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.04 (dd, ***J***=12.8, 3.2 Hz, 1H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.00 (d, ***J***=9.1 Hz, 2H), 1.85 - 1.58 (m, 1H), 1.47 (d, ***J***=6.6 Hz, 3H), 1.45 - 1.23 (m, 1H). HPLC analítica (método A): RT = 9.14 min, pureza > 99 %; Factor XIa Ki = 0.29 nM, Calicreína plasmática Ki = 80 nM.

Ejemplo 235

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

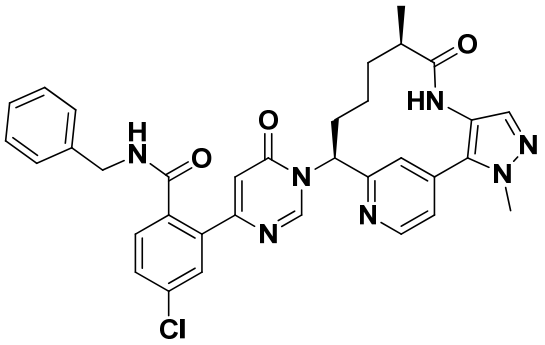


Trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(1H-

pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (2.97 mg, 14 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 49, reemplazando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (14.35 mg, 0.049 mmol). MS (ESI) ***m/z***: 555.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.75 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 7H), 6.37 (s, 1H), 6.02 (dd, ***J***=12.5, 4.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.67 - 1.43 (m, 2H), 1.01 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.80 - 0.63 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 6.50 min, 99.7% de pureza; Factor XIa Ki = 14 nM, Calicreína plasmática Ki = 550 nM.

Ejemplo 236

Preparación de N-bencil-4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzamida.



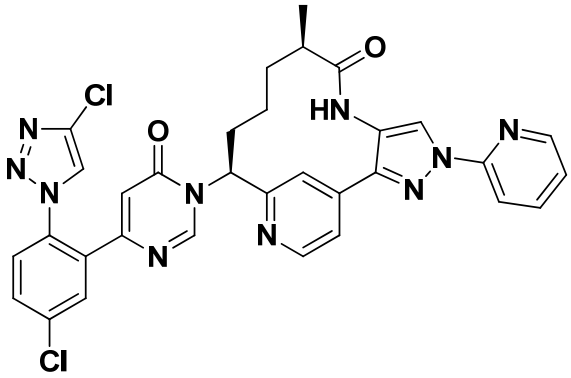
A una solución enfriada (0 °C) de fenilmetanamina (0.081 ml, 0.741 mmol) en DCE (1.48 ml) se agregó por goteo $Al(Me)_3$ 2.0 M en hexano (0.36 ml, 0.72 mmol). Una pluma blanca de gas se formó por encima de la mezcla de reacción. Se observó evolución de gas en la solución. La solución transparente resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, y luego se calentó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se agregó una solución de 4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzoato de metilo (0.049 g, 0.074 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 168, en DCE (1 ml), y la reacción amarilla transparente resultante se calentó hasta 40°. Después de 5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente,

y la reacción se agregó a una suspensión helada (0 °C) vigorosamente agitada de DCM/sal de Rochelle saturada. La mezcla bifásica se agitó durante 10-15 min y luego las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1.0 N, salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo trifluoroacetato de N-bencil-4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}benzamida (6 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 622.6 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.71 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.34 - 7.15 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 6.02 (dd, ***J***=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.69 - 1.42 (m, 2H), 1.02 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.77 - 0.59 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.27 min, 97.9% de pureza; Factor XIa Ki = 23 nM, Calicreína plasmática Ki = 1.600 nM.

Ejemplo 237

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-

8-ona.



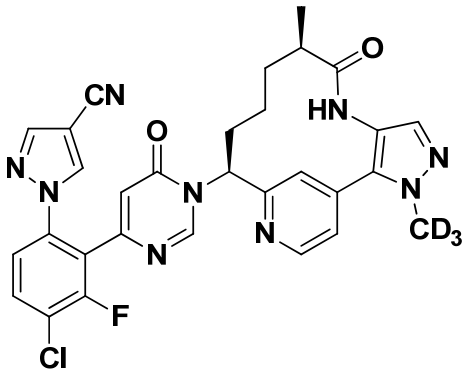
(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 2-iodopiridina

para obtener trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (44 mg, 47%). MS (ESI) *m/z*: 653.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 - 9.54 (m, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 - 8.73 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.64 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.53 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 2H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.63 (dd, *J*=5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.12 - 5.95 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 2H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m,

1H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 0.95 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.65 - 0.40 (m, 1H). HPLC analítica (método C): RT = 1.75 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 8 nM, Calicreína plasmática Ki = 150 nM.

Ejemplo 238

Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo.



238A. Preparación de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-iodofenil)-6-metoxipirimidina.

A una suspensión de 4-cloro-3-fluoro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (2 g, 7.88 mmol) en CH_3CN (90 ml) at 0 °C se agregó ácido *p*TsOH.H_2O (3.75 g, 19.71 mmol), y luego se agregó por goteo una solución de $NaNO_2$ (1.088 g, 15.77 mmol) y NaI (2.95 g, 19.71 mmol) en agua (22.5 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado y se

extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $Na_2S_2O_3$ saturado, salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 4-(3-cloro-2-fluoro-6-iodofenil)-6-metoxipirimidina (2.18 g, 76 % de rendimiento) como un aceite amarillo viscoso. MS(ESI) ***m/z:*** 365.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, ***J***=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, ***J***=8.5, 7.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.07 (s, 3H).

238B. Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-iodofenil)pirimidin-4-ol.

A una suspensión de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-iodofenil)-6-metoxipirimidina (0.22 g, 0.603 mmol) en ACN (6.03 ml) se agregó TMSI (0.411 ml, 3.02 mmol). La solución amarilla transparente resultante se calentó a 50 °C durante 15 h. Se agregó TMSI (0.4 ml) de manera adicional, y la reacción se calentó a 50 °C durante 7 h. La reacción se vertió en $Na_2S_2O_3$ y $NaHCO_3$ saturado al 10%, se extrajo con EtOAc (2x), y una mezcla de DCM y MeOH. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 6-(3-cloro-2-fluoro-6-iodofenil)pirimidin-4-ol (190 mg, 90% de rendimiento) como un vidrio amarillo. MS(ESI) ***m/z:*** 351.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, ***J***=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, ***J***=8.6, 7.5 Hz, 1H), 6.51 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 4.85 (br. s., 1H).

238C. Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

A una suspensión de 1H-pirazol-4-carbonitrilo (50.5 mg, 0.542 mmol), K_3PO_4 (233 mg, 1.084 mmol) y 6-(3-cloro-2-fluoro-6-iodofenil)pirimidin-4-ol (190 mg, 0.542 mmol) en dioxano (0.24 ml) se agregó (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (38.6 mg, 0.271 mmol). El vial luego se purgó con Ar, se agregó CuI (5.16 mg, 0.027 mmol), y el vial se selló. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (74 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS(ESI) *m/z:* 316.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.09 (d, ***J***=0.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (dd, ***J***=8.7, 7.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, ***J***=8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.51 (t, ***J***=1.1 Hz, 1H).

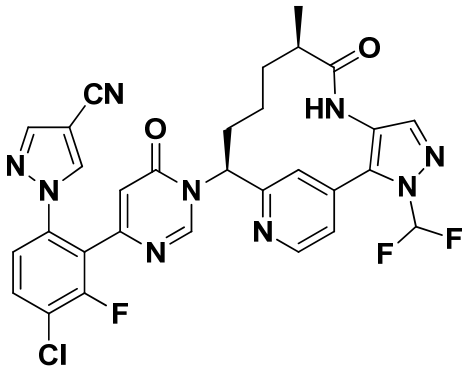
238D. Preparación de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo, trifluoroacetato.

Trifluoroacetato de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-{1-[(9R,13S)-3-($^2H_3$)metil-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (9.5 mg, 41 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (10 mg, 0.032 mmol) y (9***R***,13***S***)-13-amino-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (9.58 mg, 0.032 mmol) , preparada como se describió en el Intermediario 33. MS (ESI) ***m/z***: 601.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 8.76 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (dd, ***J***=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.00 (dd, ***J***=13.0, 4.2 Hz, 1H), 2.70 (dt, ***J***=6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 1.01 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.72 (m., 1H). HPLC analítica (método A): RT = 7.58 min, pureza = 98.5 %; Factor XIa Ki = 2.4 nM, Calicreína plasmática Ki = 1.500 nM.

Ejemplo 239

Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo.

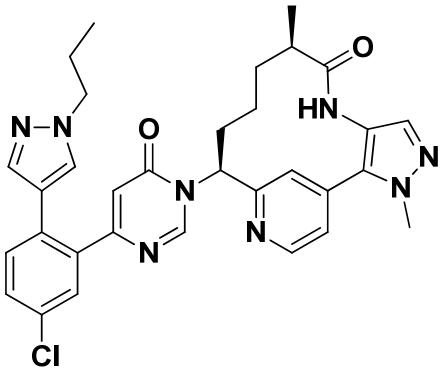


1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 238, reemplazando (9*R*,13*S*)-13-amino-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 33, por (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10.62 mg, 0.032 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 30G . MS (ESI) *m/z*: 634.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.78 (d,

J=5.1 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (dd, *J*=8.7, 1.4 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.01 (dd, *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.31 (t, *J*=13.0 Hz, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.65 - 1.42 (m, 2H), 1.00 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.67 (m., 1H). HPLC analítica (método A): SunFire, RT = 8.75min, 98.8% de pureza; Factor XIa Ki = 1.0 nM, Calicreína plasmática Ki = 1.100 nM.

Ejemplo 240

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-propil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

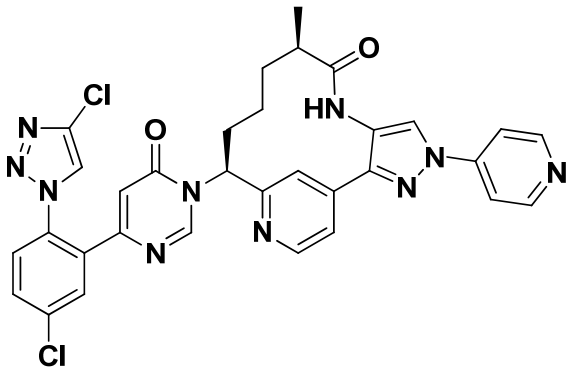


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1-propil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14.3 mg, 62 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 49, reemplazando 1-metil-4-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 1-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (11.52 mg, 0.049 mmol). MS (ESI) ***m/z***: 597.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.75 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.47 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 6.40 (d, ***J***=0.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, ***J***=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 5H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.77 (sxt, ***J***=7.2 Hz, 2H), 1.67 - 1.43 (m, 2H), 1.02 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.79 (t, ***J***=7.4 Hz, 3H), 0.75 - 0.66 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.12 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 35 nM, Calicreína plasmática Ki = 3.800 nM.

Ejemplo 241

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.



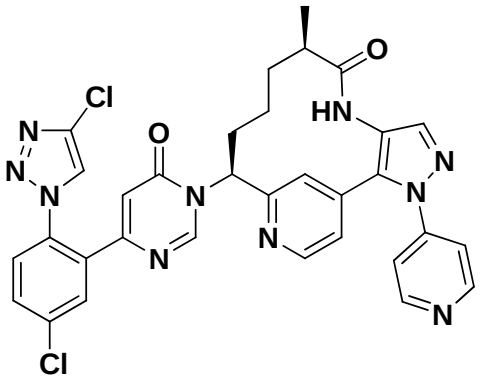
(9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1***H***-1,2,3-triazol-1-

il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 4-iodopiridina

para obtener (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1***H***-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona; trifluoroacetato (29 mg, 30% de rendimiento). MS (ESI) ***m/z***: 653.6 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 8.04 (br. s., 2H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.57 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.01 - 5.87 (m, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 2.22 (d, ***J***=7.3 Hz, 2H), 1.80 (br. s., 1H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 1.44 - 1.29 (m, 1H), 0.87 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.59 - 0.36 (m, 1H). HPLC analítica (método C): RT = 1.42 min, pureza = 98%; Factor XIa Ki = 0.58 nM, Calicreína plasmática Ki = 20 nM.

Ejemplo 242

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-(piridin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

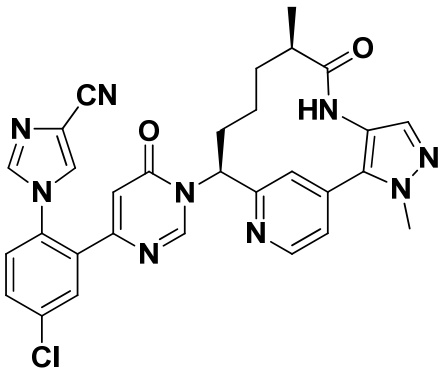


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-(piridin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se sintetizó como un producto secundario (2 mg, 2.4%) de la reacción para obtener (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piridin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona, Ejemplo 241. MS (ESI) *m/z*: 653.6 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 2H), 8.65 (br. s., 3H), 8.03 - 7.91 (m, 3H), 7.88 - 7.66 (m, 5H), 6.41 (br. s., 1H), 5.91 - 5.79 (m, 1H), 3.90 (br. s., 1H), 3.45 (br. s., 2H), 2.41 - 2.30 (m, 2H),

2.10 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.67 (br. s., 2H), 1.54 (br. s., 3H), 1.30 (br. s., 4H), 1.21 (br. s., 4H). HPLC analítica (método C): RT = 1.37 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 22 nM, Calicreína plasmática Ki = 470 nM.

Ejemplo 243

Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo.

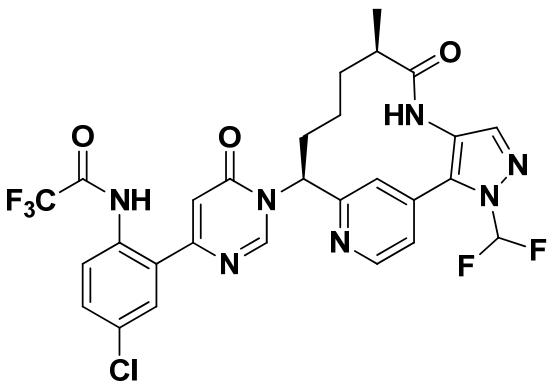


Trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (9.7 mg, 37 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 231, reemplazando 1H-imidazol por 1H-imidazol-4-carbonitrilo (0.012 g, 0.130 mmol). MS (ESI) *m/z*: 580.20 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H),

7.88 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.59 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.89 (d, *J*=10.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.11 (t, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.29 (m, 1H), 0.89 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.50 - 0.34 (m, 1H). HPLC analítica (Método B): RT = 8.12 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 53 nM, Calicreína plasmática Ki = 3.400 nM.

Ejemplo 244

Preparación de N-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida.

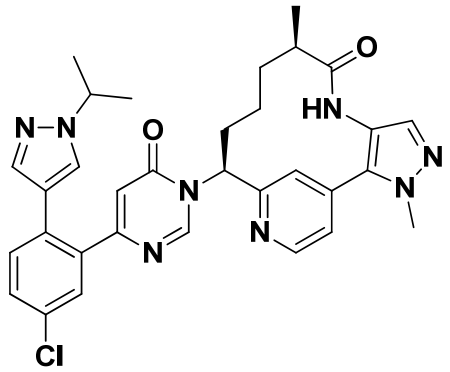


N-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, usando *N*-

(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.19 g, 0.60 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 1, y (9*R*,13*S*)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.20 g, 0.60 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 30, para obtener *N*-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (222 mg, 58%) como un polvo blanco. MS (ESI) *m/z*: 636.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.23 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.24 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.83 - 5.70 (m, 1H), 2.55 - 2.40 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.38 - 1.24 (m, 1H), 1.24 - 1.11 (m, 1H), 0.70 (d, *J*=7.0 Hz, 3H). HPLC analítica (método A): RT = 10.89 min, pureza = 99%; Factor XIa Ki = 3.9 nM, Calicreína plasmática Ki = 260 nM.

Ejemplo 245

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

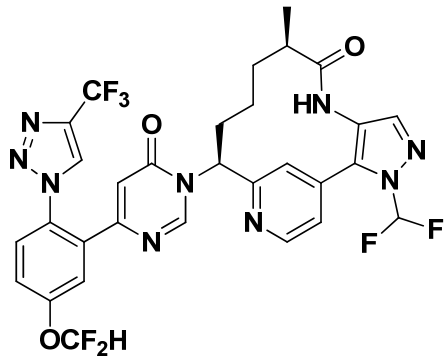


(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (15.5 mg, 67 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 49, reemplazando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (11.52 mg, 0.049 mmol). MS (ESI) *m/z*: 597.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (dd, *J*=5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 6.40 (d, *J*=0.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.46 (spt, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76 -

2.66 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.67 - 1.37 (m, 8H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.80 - 0.64 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.07 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 44 nM, Calicreína plasmática Ki = 5,600 nM.

Ejemplo 246

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-(difluorometoxi)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

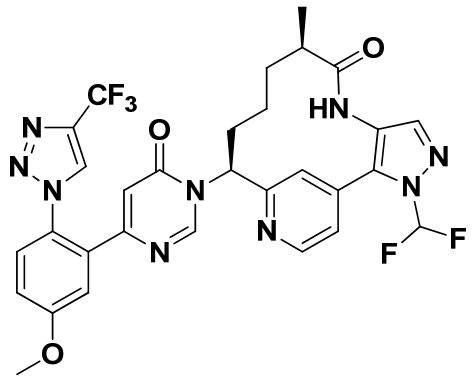


(9R,13S)-13-{4-[5-(difluorometoxi)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (13 mg, 60% de rendimiento) como un sólido, se preparó mediante el acoplamiento de 6-[5-(difluorometoxi)-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]pirimidin-4-ol impuro (0.012 g, 0.03 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]

octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.011 g, 0.03 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU y DBU como se describió en el Ejemplo 56. MS m/z = 692.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 9.39 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.81 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 6.47 - 6.41 (m, 1H), 5.95 - 5.85 (m, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 1H), 1.52 - 1.24 (m, 2H), 0.88 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.46 - 0.19 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) RT = 1.8 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 110 nM.

Ejemplo 247

Preparación de (9R,13S)-3-(difluorometil)-13-(4-{5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



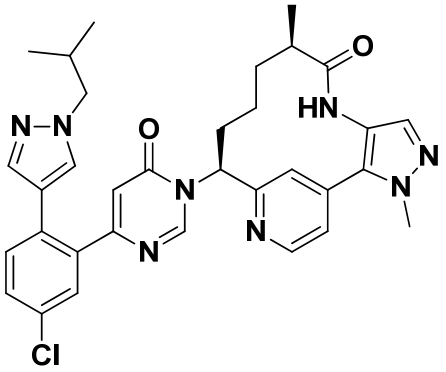
(9R,13S)-3-(difluorometil)-13-(4-{5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (12 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido se preparó mediante el acoplamiento de 6-{5-metoxi-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.012 g, 0.03 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6), 4, 14, 16-pentaen-8-ona (0.012 g, 0.03 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU y DBU como se describió en el Ejemplo 56. MS m/z = 656.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 9.16 - 9.12 (m, 1H), 8.91 - 8.88 (m, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.47 - 8.43 (m, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.21 - 6.12 (m, 1H), 5.72 - 5.54 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 1H), 1.29 - 1.00 (m, 2H), 0.65 - 0.58 (d, 3H), 0.20 - 0.04 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) RT = 1.72 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 7.7 nM, Calicreína plasmática Ki = 2,400 nM.

Ejemplo 248

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

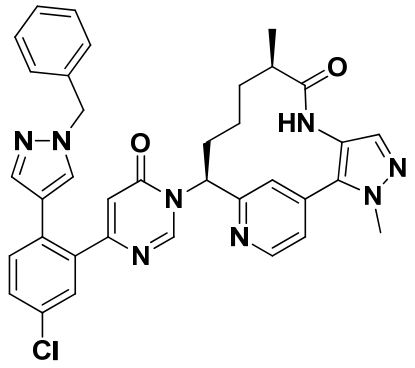
pentaen-8-ona.



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (7.6 mg, 32 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 49, reemplazando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 1-isobutil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (12.20 mg, 0.049 mmol). MS (ESI) ***m/z***: 611.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.75 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 6.37 (d, ***J***=0.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, ***J***=12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.34 (tt, ***J***=12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 3H), 1.67 - 1.43 (m, 2H), 1.01 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.83 - 0.63 (m, 7H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.63 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 73 nM, Calicreína plasmática Ki = 8,900 nM.

Ejemplo 249

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

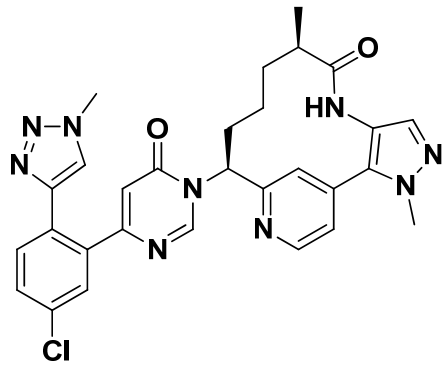


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, (2.68 mg, 11 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 49, reemplazando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (13.86 mg, 0.049 mmol). MS (ESI) *m/z*: 645.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 6H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 6.36 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J*=12.7, 4.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.77 - 2.68

(m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.67 - 1.42 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.76 - 0.60 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.90 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 100 nM.

Ejemplo 250

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



250A. Preparación de 4-(5-cloro-2-etinilfenil)-6-metoxipirimidina.

Un matraz secado al fuego que contenía 4-(5-cloro-2-iodofenil)-6-metoxipirimidina (0.520 g, 1.50 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 211, y $Pd(PPh_3)_4$ (0.087 g, 0.075 mmol) se purgó con Ar durante varios min. A continuación, se agregaron THF desgasificado (7.50 ml) y tributilestannilacetileno (0.651 ml, 2.25 mmol). La solución de color burdeos transparente resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 h, la reacción de color

púrpura oscuro se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un sólido púrpura. La purificación mediante cromatografía de fase normal, usando 0-10% EtOAc/Hex, produjo 4-(5-cloro-2-etinilfenil)-6-metoxipirimidina (0.176 g, 48%) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z*: 244.9 $(M+H)^+$.

250B. Preparación de 4-(5-cloro-2-{1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}fenil)-6-metoxipirimidina.

Un vial sellado que contenía una mezcla de $TMSN_3$ (0.091 ml, 0.61 mmol), 4-(5-cloro-2-etinilfenil)-6-metoxipirimidina (0.050 g, 0.20 mmol), ascorbato de sodio (8.10 mg, 0.041 mmol) y $CuSO_4$ (3.26 mg, 0.020 mmol) se agitó a 60 °C. Después de 2 h, la reacción de color negro oscuro se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml), y la solución turbia se lavó con agua (3x), salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener 0.110 g de producto crudo como un aceite negro. La purificación mediante cromatografía de fase normal usando 0-40% EtOAc/Hex, produjo 4-(5-cloro-2-{1-[(trimetilsilil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-il}fenil)-6-metoxipirimidina (0.0191 g, 25 %) como un residuo amarillo. MS (ESI) *m/z*: 374.0 $(M+H)^+$.

250C. Preparación de 4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-6-

metoxipirimidina.

A una solución amarilla transparente enfriada (0 °C) de 4-(5-cloro-2-(1-((trimetilsilil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0.019 g, 0.051 mmol) en THF (0.508 ml) y agua (1.831 µl, 0.102 mmol) se agregó por goteo TBAF 1.0 M en THF (0.061 ml, 0.061 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 h, se agregó TBAF 1.0 M adicional en THF (0.061 ml, 0.061 mmol). Después de 51 h, se agregó TBAF 1.0 M adicional en THF (0.51 ml, 0.51 mmol). Después de 44 h, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH_4Cl saturado, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener 4-(5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0.015 g, 98 %) como un residuo amarillo.

MS (ESI) *m/z*: 302.0 $(M+H)^+$.

250D. Preparación de 6-[5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4- il)fenil]pirimidin-4-ol.

Una solución amarilla transparente de 4-(5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0.015 g, 0.050 mmol) en AcOH (0.50 ml) y 48% de HBr acuoso (0.28 ml, 2.486 mmol) se calentaron a 85 °C. Después de 1 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró para obtener un sólido marrón. El sólido marrón se suspendió en EtOAc y se filtró para obtener un sólido blancuzco. La purificación mediante cromatografía de fase

inversa produjo, después de someterse a una base libre con $NaHCO_3$ saturado, 6-[5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]pirimidin-4-ol (0.0090 g, 63%) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 288.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (d, ***J***=8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, ***J***=8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.09 (s, 3H).

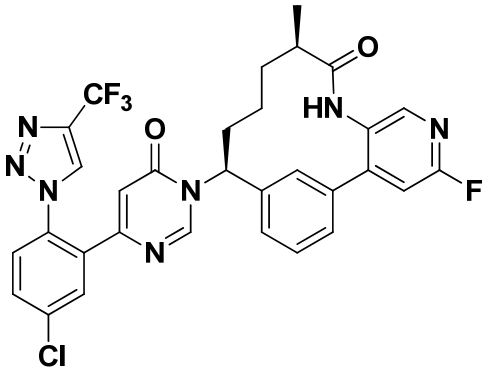
250E. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.0055 g, 25%) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, reemplazando 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol por 6-[5-cloro-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]pirimidin-4-ol. MS (ESI) ***m/z***: 570.1 $(M+H)^+$ y 572.0 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, ***J***=8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.40 (d, ***J***=0.6 Hz, 1H),

6.04 - 5.99 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 1H), 1.02 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.79 - 0.64 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 6.30 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 11 nM, Calicreína plasmática Ki = 2.000 nM.

Ejemplo 251

Preparación de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.



251A. Preparación de N-(6-fluoro-4-iodopiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo.

Se agregó por goteo BuLi (11.31 ml, 28.3 mmol) a una solución agotada enfriada (-78 °C) de (6-fluoropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (2 g, 9.42 mmol) y TMEDA (4.27 ml, 28.3 mmol) en Et_2O (47.1 ml). La mezcla se calentó a -10 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se volvió a enfriar a -

78 °C, y se agregó por goteo una solución enfriada (-10°C) de I_2 (4.90 g, 19.32 mmol) en Et_2O (25 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con Et_2O y EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2S_2O_3$, salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite amarronado, que se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener N-(6-fluoro-4-iodopiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (0.859 g, 27 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 338.9 $(M+H)^+$.

251B. Preparación de 6-fluoro-4-iodopiridin-3-amina.

A una solución de N-(6-fluoro-4-iodopiridin-3-il)carbamato (400 mg, 1.183 mmol) en DCM (15 ml) se agregó TFA (4.56 ml, 59.2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración produjo trifluoroacetato de 6-fluoro-4-iodopiridin-3-amina· (551 mg, 100%) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) *m/z*: 238.9 $(M+H)^+$.

251C. Preparación de (10R,14S)-14-amino-4-fluoro-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona.

(10R,14S)-14-amino-4-fluoro-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Intermediario 39, reemplazando 2-bromopiridin-3-amina

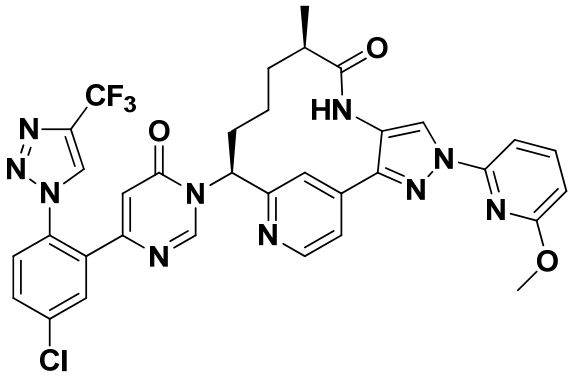
por 6-fluoro-4-iodopiridin-3-amina. MS (ESI) ***m/z***: 315.4 $(M+H)^+$.

251D. Preparación de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.

Trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-fluoro-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (7.3 mg, 33.7 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56 mediante el uso de (10R,14S)-14-amino-4-fluoro-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona (8.8 mg, 0.028 mmol). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.83 - 8.79 (m, 1H), 8.71 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 3H), 7.48 (dd, J=5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J=0.7 Hz, 1H), 6.04 (dd, J=12.5, 4.8 Hz, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.60 - 1.37 (m, 2H), 0.95 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.57 (br. s., 1H). MS (ESI) ***m/z***: 639.0 $(M+H)^+$. HPLC analítica (método A): RT = 9.64 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 0.53 nM, Calicreína plasmática Ki = 71 nM.

Ejemplo 252

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-2-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.

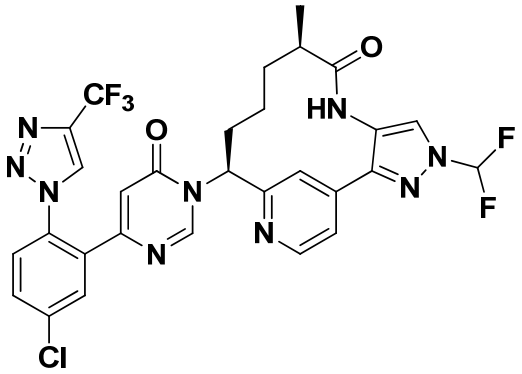


(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-metoxipiridin-2-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (9.5 mg, 17%) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 2-iodo-6-metoxipiridina (31 mg, 0.131 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.04 g, 0.066 mmol), como se describió en el Ejemplo 196. MS (ESI) *m/z*: 717.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=15.6 Hz, 2H),

8.59 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.90 (m, 3H), 7.90 - 7.74 (m, 2H), 7.68 - 7.49 (m, 2H), 6.83 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.01 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 2.79 (br. s., 1H), 2.38 - 2.15 (m, 2H), 1.85 (br. s., 1H), 1.58 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 0.95 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.57 (br. s., 1H). HPLC analítica (método C): RT = 2.07 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 23 nM, Calicreína plasmática Ki = 1.100 nM.

Ejemplo 253

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.

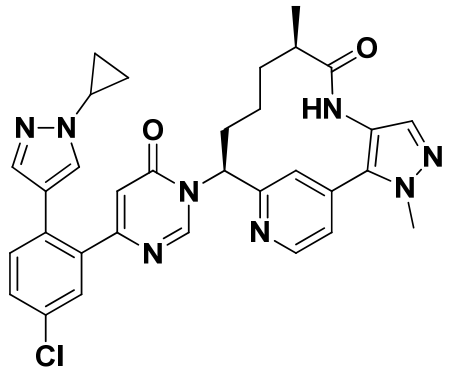


Se agregaron (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Ejemplo 196, (0.02 g, 0.033 mmol), 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio

(50 mg, 0.33 mmol), Cs_2CO_3 (0.021 g, 0.066 mmol) y DMF (2 ml) a un vial para microondas de 5 ml. La reacción se calentó a 130 °C durante 30 min en un microondas. La mezcla luego se concentró hasta secarse, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (2 mg, 8%). MS (ESI) ***m/z***: 660.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.58 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.96 (br. s., 1H), 7.92 - 7.68 (m, 4H), 7.53 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.12 - 5.90 (m, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.24 (d, ***J***=11.9 Hz, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 0.92 (d, ***J***=6.7 Hz, 3H), 0.61 - 0.38 (m, 1H). HPLC analítica (método C): RT = 1.82 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 8 nM, Calicreína plasmática Ki = 360 nM.

Ejemplo 254

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

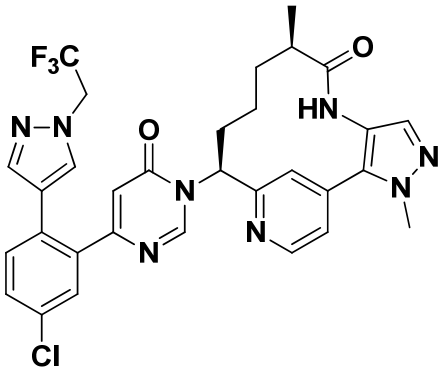


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10 mg, 43 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 49, reemplazando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (11.42 mg, 0.049 mmol). MS (ESI) *m/z*: 595.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 - 7.46 (m, *J*=1.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.03 (dd, *J*=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.63 - 3.56 (m, 1H),

2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.35 (tt, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.67 - 1.44 (m, 2H), 1.04 - 0.97 (m, 7H), 0.79 - 0.64 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.82 min, 99.9% de pureza; Factor XIa Ki = 8 nM, Calicreína plasmática Ki = 1,700 nM.

Ejemplo 255

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



255A. Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol.

A una solución agitada de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (100 mg, 0.515 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (252 mg, 0.773 mmol) y trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0.144 ml, 1.031 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 100

°C durante 2 h, la mezcla de reacción se evaporó hasta secarse, se dividió en EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol (0.111 g, 78 % de rendimiento). MS (ESI) ***m/z***: 277.4 $(M+H)^+$.

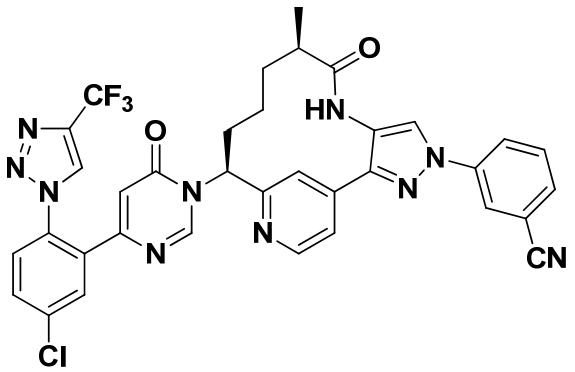
255B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (10.6 mg, 43 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 49, reemplazando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol (13.47 mg, 0.049 mmol), preparado como se describió en el Ejemplo 255A. MS (ESI) ***m/z***: 637.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.74 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 6H), 6.40 (s, 1H), 6.03 (dd, ***J***=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.67

(m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.67 - 1.43 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.79 - 0.64 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.26 min, 99.5% de pureza; Factor XIa Ki = 52 nM, Calicreína plasmática Ki = 5,500 nM.

Ejemplo 256

Preparación de 3-[(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il]benzonitrilo.

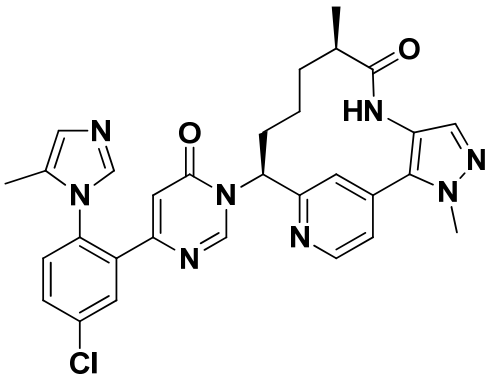


Trifluoroacetato de 3-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il]benzonitrilo se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 3-iodobenzonitrilo (3.97 mg, 0.017 mmol) para obtener 3-[(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-8-oxo-

3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-4-il]benzonitrilo trifluoroacetato (4.5 mg, 33 % de rendimiento). RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.76 - 8.65 (m, 2H), 8.60 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.84 - 7.69 (m, 4H), 7.63 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 2.78 (br. s., 1H), 2.54 (s, 1H), 2.24 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 1.85 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 1H), 0.93 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.55 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 677.1 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método B): RT = 1.91 min, pureza = 100.0%; Factor XIa Ki = 2.0 nM, Calicreína plasmática Ki = 30 nM.

Ejemplo 257

Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(5-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

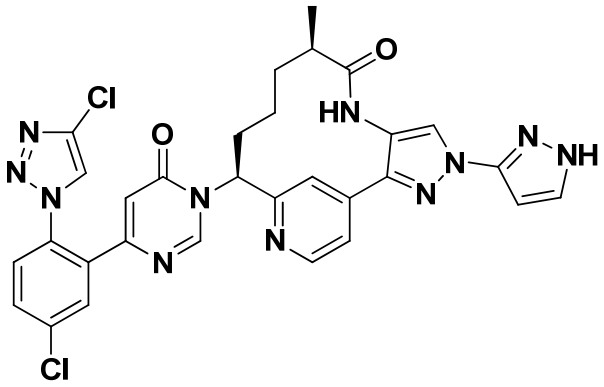


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(5-metil-

1H-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (2.3 mg, 9 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 231, reemplazando 1H-imidazol por 4-metil-1H-imidazol (10.68 mg, 0.130 mmol). MS (ESI) ***m/z***: 569.20 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.89 (br. s., 1H), 8.78 (s, 1H), 8.67 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 8.01 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, ***J***=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, ***J***=8.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 6.41 (br. s., 1H), 5.86 (d, ***J***=10.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.52 - 1.27 (m, 2H), 0.88 (d, ***J***=6.7 Hz, 3H), 0.50 - 0.37 (m, 1H). HPLC analítica (Método B): RT = 1.49 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 7.500 nM.

Ejemplo 258

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(1H-pirazol-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.

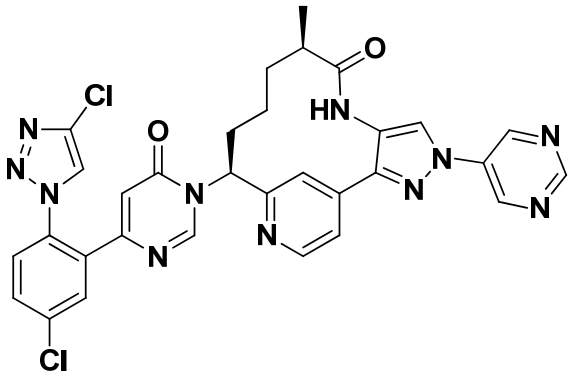


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(1H-pirazol-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 3-iodo-1-tritil-1H-pirazol (18.9 mg, 0.043 mmol), luego mediante desprotección usando 50% de TFA en DCM y Et_3SiH como un secuestrante para obtener trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(1H-pirazol-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (4.8 mg, 3.2 µmol, 6 % de rendimiento). RMN-^{1}H (500MHz,

DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.76 - 8.69 (m, 1H), 8.57 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (br. s., 1H), 7.93 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.02 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 5.97 (br. s., 1H), 2.76 (br. s., 1H), 2.27 (d, *J*=10.7 Hz, 2H), 1.84 (br. s., 1H), 1.55 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 1H), 0.93 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.56 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 642.3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método B): RT = 1.51 min, pureza = 100.0%; Factor XIa Ki = 0.29 nM, Calicreína plasmática Ki = 18 nM.

Ejemplo 259

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.

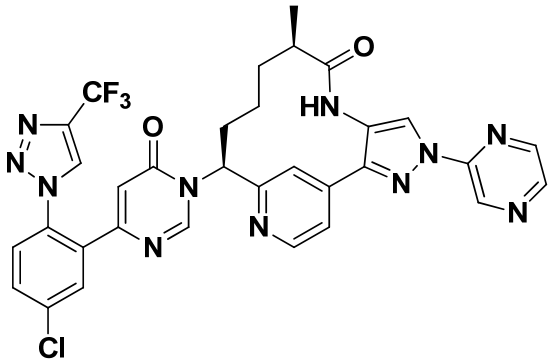


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 5-iodopirimidina (21.4 mg, 0.104 mmol) para obtener trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona; (15 mg, 36%). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.58 (s, 1H), 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.85 - 8.72 (m, 3H), 8.64 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.65 (dd, ***J***=5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.02 (d, ***J***=9.5 Hz, 1H), 2.82 (br. s., 1H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 1H), 1.58 (br. s., 1H), 1.43 (br. s., 1H), 0.99 – 0.91 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.56 (br. s., 1H). MS(ESI) ***m/z***: 654.6 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.96 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 0.63 nM, Calicreína plasmática Ki = 17 nM.

Ejemplo 260

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-4-(pirazin-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.

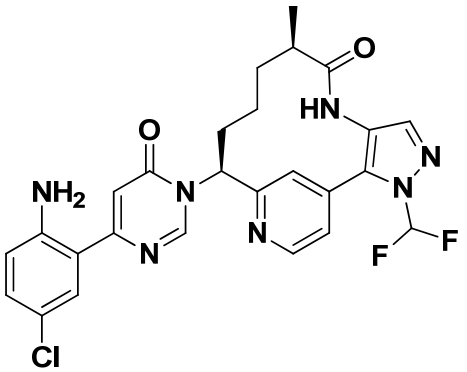


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-4-(pirazin-2-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (9.0 mg, 34%) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 2-iodopirazina (6.75 mg, 0.033 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20.0 mg, 0.033 mmol), como se describió en el Ejemplo 196. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ9.60 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.76 - 8.65 (m, 2H), 8.63 - 8.56 (m, 2H),

7.95 (d, *J*=16.5 Hz, 2H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.66 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.27 - 6.98 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.03 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 2.79 (br. s., 1H), 2.37 - 2.18 (m, 2H), 1.83 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 0.93 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.52 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 688.0 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método B): RT = 1.923 min, pureza = >100.0%; Factor XIa Ki = 2.6 nM, Calicreína plasmática Ki = 54 nM.

Ejemplo 261

Preparación de (9R,13S)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

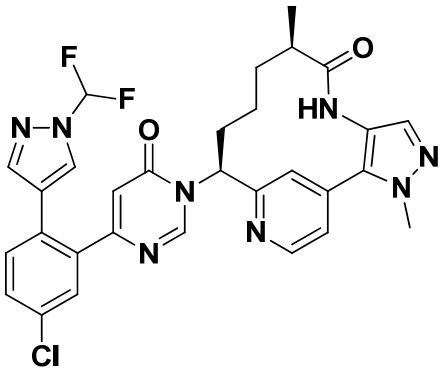


N-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida, preparada como se describió en el Ejemplo 244, (0.2 g, 0.31 mmol) se disolvió en HCl 1.25 M en MeOH (5 ml, 6.25 mmol). La reacción se calentó a 75 °C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura

ambiente y se concentró hasta secarse. El producto se purificó mediante recristalización de CH_3CN-H_2O para obtener (9***R***,13***S***)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (160 mg, 89%) como un sólido amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 540.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.75 (d, ***J***=5.09 Hz, 1 H), 7.96 (t, ***J***=57.75 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.46 (d, ***J***=2.49 Hz, 1 H), 7.43 (dd, ***J***=4.92, 0.85 Hz, 1 H), 7.14 (dd, ***J***=8.80, 2.51 Hz, 1 H), 6.76 (d, ***J***=8.73 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.43 (s, 2 H), 5.95 (dd, 12.17, 3.13 Hz, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.34 (tm, ***J***=12.83 Hz, 1 H), 2.08 (tm, ***J***=13.09 Hz, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 1.48 (m, 1 H), 1.37 (m, 1 H), 0.89 (d, ***J***=6.87 Hz, 3 H), 0.39 (br-s, 1 H). HPLC analítica (método A): RT = 7.75 min, pureza = 94%; Factor XIa Ki = 170 nM, Calicreína plasmática Ki = 5,700 nM.

Ejemplo 262

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{3-cloro-6-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



262A. Preparación de 6-(3-cloro-6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol.

6-(3-cloro-6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (0.032 g, 85 % de rendimiento) se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en los Ejemplos 140A y 140B, reemplazando 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina (0.08 g, 0.267 mmol) por 4-(6-bromo-3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxipirimidina (0.1 g, 0.315 mmol). MS (ESI) *m/z*: 341.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.45 (t, *J*=59.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H).

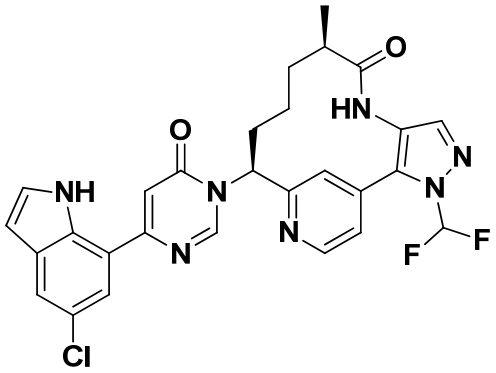
262B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-6-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-

fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{3-cloro-6-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-fluorofenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11.7 mg, 36 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, reemplazando 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (22.8 mg, 0.067 mmol) por 6-(3-cloro-6-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluorofenil)pirimidin-4-ol (14.79 mg, 0.043 mmol). MS (ESI) *m/z*: 623.6 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.28 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.04 (dd, *J*=12.7, 3.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.36 (tt, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.66 - 1.45 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.83 - 0.66 (m, 1H). RMN-^{19}F (471MHz, CD_3OD) δ -77.75 (s), -96.25 (s), -117.96 (s). HPLC analítica (Método A): RT = 8.18 min, 98.0% de pureza; Factor XIa Ki = 4.5 nM, Calicreína plasmática Ki = 340 nM.

Ejemplo 263. Preparación de (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-1H-indol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



263A. Preparación de 6-(5-cloro-1H-indol-7-il)pirimidin-4-ol.

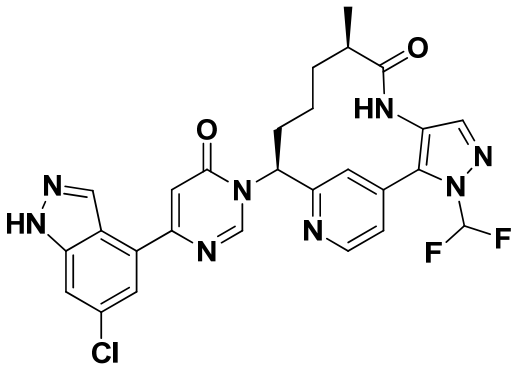
6-(5-cloro-1H-indol-7-il)pirimidin-4-ol se preparó de manera similar como se describió para el Ejemplo 207C reemplazando 4-bromo-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol por 7-bromo-5-cloro-1H-indol. MS (ESI) *m/z*: 246 $(M+H)^+$.

263B. Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-1H-indol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-1H-indol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (0.61 mg, 1.3%) de manera similar como se describió en el Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(5-cloro-1H-indol-7-il)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-

13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) *m/z*: 564 $(M+H)^+$ y 566 $(M+2+H)^+$. HPLC analítica (método A): RT = 9.71 min, pureza = >90%; Factor XIa Ki = 4.600 nM.

Ejemplo 264. Preparación de (9R,13S)-13-[4-(6-cloro-1H-indazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



264A. Preparación de 6-(6-cloro-1H-indazol-4-il)pirimidin-4-ol.

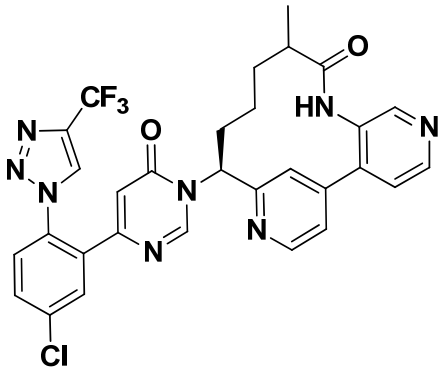
6-(6-cloro-1H-indazol-4-il)pirimidin-4-ol se preparó de manera similar como se describió para el Ejemplo 207C reemplazando 4-bromo-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol por 4-bromo-6-cloro-1H-indazol. MS (ESI) *m/z*: 247 $(M+H)^+$.

264B. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(6-cloro-1H-indazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-

(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(6-cloro-1H-indazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (4 mg, 9.4%) de manera similar al Ejemplo 56 mediante el uso de 6-(6-cloro-1H-indazol-4-il)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) *m/z*: 565 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d6) d 9.35 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 4H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 1.34 - 1.29 (m, 1H), 0.83 (d, J=6.8 Hz, 3H). HPLC analítica (método A): RT = 7.32 min, pureza = 95%; Factor XIa Ki = 260 nM.

Ejemplo 265. Preparación de trifluoroacetato de (14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.02,7]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.



265A. Preparación de ácido (S)-(2-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico, trifluoroacetato

A una solución de 5,5,5′,5′-tetrametil-2,2′-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1.198 g, 5.30 mmol) y (S)-*terc*-butilo (1-(4-cloropiridin-2-il)but-3-en-1-il)carbamato (1.0 g, 3.54 mmol), preparado como se describe en el Intermediario 23, en DMSO (10 ml) se agregó KOAc (1.041 g, 10.61 mmol) en Ar. El aducto de $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (0.289 g, 0.354 mmol) y la mezcla se purgaron con Ar durante 10 min más, luego se agitaron a 85 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se

concentraron. El aceite oscuro purificado mediante cromatografía de fase inversa para obtener, después de la concentración y liofilización, ácido (S)-(2-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico, trifluoroacetato (1.05 g, 2.59 mmol, 73.1% de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) ***m/z***: 293.2 $(M+H)^+$.

265B. Preparación de (1-(3'-amino-[4,4'-bipiridin]-2-il)but-3-en-1-il) carbamato de (S)-*terc*-butilo.

A una solución de ácido (S)-(2-(1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)but-3-en-1-il)piridin-4-il)borónico, trifluoroacetato (1.0 g, 2.462 mmol) y 4-bromopiridin-3-amina (0.511 g, 2.95 mmol) en dioxano (17 ml) se agregó Na_2CO_3 acuoso 2 M (4.92 ml, 9.85 mmol). La mezcla se purgó con un flujo de Ar durante 5 min. Se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.285 g, 0.246 mmol), y la reacción se irradió a 120 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH para obtener (1-(3'-amino-[4,4'-bipiridin]-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0.736 g, 88% de rendimiento) como un aceite marrón. MS(ESI) ***m/z***: 341.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H),

7.29 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J=5.0 Hz, 1H), 5.79 - 5.68 (m, 1H), 5.62 - 5.52 (m, 1H), 5.11 - 5.04 (m, 2H), 4.90 - 4.80 (m, 1H), 3.83 (br. s., 2H), 2.64 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

265C. Preparación de ((S)-1-(3'-((R)-2-metilbut-3-enamido)-[4,4'-bipiridin]-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (1-(3'-amino-[4,4'-bipiridin]-2-il)but-3-en-1-il) carbamato de (S)-*terc*-butilo (736 mg, 2.16 mmol) en EtOAc (21.6 ml) se agregó ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (303 mg, 3.03 mmol). Después de enfriarse a 0 °C, se agregó por goteo piridina (0.525 ml, 6.49 mmol) y luego T3P® / 50% de EtOAc (2.57 ml, 4.32 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal que se eluyó con un gradiente de DCM/MeOH para obtener ((S)-1-(3'-((R)-2-metilbut-3-enamido)-[4,4'-bipiridin]-2-il)but-3-en-1-il) carbamato de *terc*-butilo (815 mg, 89%). MS(ESI) *m/z*: 423.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 5.80 (ddd, J=17.1, 10.1, 8.3 Hz,

1H), 5.74 - 5.66 (m, 1H), 5.54 - 5.48 (m, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 4H), 4.92 - 4.85 (m, 1H), 3.08 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.31 - 1.28 (m, 3H).

265D. Preparación de N-[(11E,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,16-triazatriciclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ((S)-1-(3'-((R)-2-metilbut-3-enamido)-[4,4'-bipiridin]-2-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (400 mg, 0.947 mmol) en DCM desgasificado y recién abierto (500 ml) se agregó *p*-TsOH·H_2O (378 mg, 1.988 mmol). Un flujo de N_2 se hizo burbujear durante 10 min antes se calentar la solución a 40 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, el catalizador de Grubbs de segunda generación (201 mg, 0.237 mmol) disuelto en DCM desgasificado (20 ml) se agregó por goteo a la mezcla de reacción, y el calentamiento continuó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con K_2HPO_3 1.5 M (30 ml), y luego mediante separación de fase orgánica y concentración. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa y concentración de fracciones del producto. El residuo se disolvió en MeOH, se neutralizó haciendo pasar un cartucho de resina de $NaHCO_3$ (2x) y concentrando el filtrado para obtener N-[(11E,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-

heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (24.6 mg, 6.59% de rendimiento) como una película marrón. MS(ESI) *m/z*: 395 $(M+H)^+$.

265E. Preparación de N-[(14S)-10-metil-9-oxo-5,8,16-triazatriciclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

Se agregó PtO_2 (0.018 g, 0.079 mmol) a la solución en agitación de N-[(11E,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.031 g, 0.079 mmol) en EtOH (3 ml) y se sometió a una atmósfera de H_2 (55 psi(3.86kg/cm^2)) durante 3 h. El catalizador se filtró a través de un tapón de CELITE®, y el filtrado se concentró para obtener N-[(14S)-10-metil-9-oxo-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo como una película marrón (rendimiento cuantitativo asumido). MS(ESI) *m/z*: 397 $(M+H)^+$.

265F. Preparación de (14S)-14-amino-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona

Se agregó TFA (0.18 ml, 2.35 mmol) a una solución en agitación de N-[(14S)-10-metil-9-oxo-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (31 mg, 0.078 mmol).

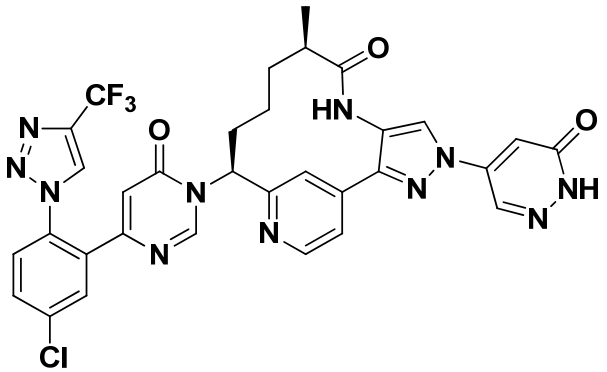
Después de 6 h, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se colocó al vacío durante la noche. El residuo se disolvió en MeOH, se pasó a través de un cartucho de resina de $NaHCO_3$ y se concentró para obtener (14S)-14-amino-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona como una película marrón. El material se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS(ESI) ***m/z***: 297.3 $(M+H)^+$.

265G. Preparación de (14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$] nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, trifluoroacetato

(14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8,16-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, trifluoroacetato se preparó (10.4 mg, 16.5%) de manera similar al Ejemplo 56 mediante el uso de (14S)-14-amino-10-metil-5,8,16-triazatriciclo [13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona y 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, preparado como se describe en el Intermediario 15. El compuesto existe como una mezcla diastereomérica aparente de acuerdo con los datos de NMR. MS(ESI) ***m/z***: 621.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.88 -

8.81 (m, 4H), 8.75 - 8.69 (m, 3H), 8.07 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.96 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.80 - 7.79 (m, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 2H), 7.59 (dd, J=5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.49 - 6.45 (m, 2H), 6.09 (dd, J=12.4, 4.7 Hz, 1H), 5.94 - 5.83 (m, 2H), 4.61 (dd, J=15.2, 9.7 Hz, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.03 (d, J=13.0 Hz, 1H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.15 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.8 Hz, 2H). HPLC analítica (método A): RT = 5.22 min, pureza = 98%.

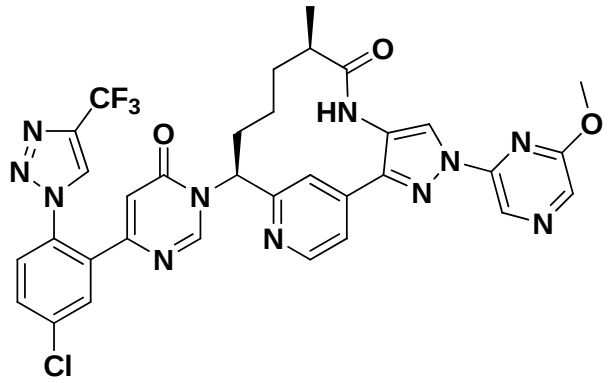
Ejemplo 267. Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-4-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-

1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (2.8 mg, 10% de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 5-iodopiridazin-3(2H)-ona (7.28 mg, 0.033 mmol) y (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20.0 mg, 0.033 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 196. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 7.96 (d, ***J***=1.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.63 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.00 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 2.78 (br. s., 1H), 2.24 (d, ***J***=16.2 Hz, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.55 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 1H), 0.92 (d, ***J***=6.7 Hz, 3H), 0.48 (br. s., 1H). MS(ESI) ***m/z***: 704.0 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método B): RT = 1.735 min, pureza = 98.0%; Factor XIa Ki = 0.21 nM, Calicreína plasmática Ki = 9 nM.

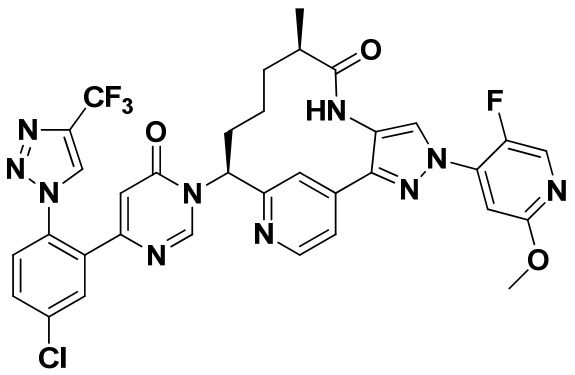
Ejemplo 268. Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-metoxipirazin-2-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-metoxipirazin-2-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (10.9 mg, 16% de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 2-iodo-6-metoxipirazina (19.35 mg, 0.082 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (50.0 mg, 0.082 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 196. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.78 (s, 1H),

8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.61 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 7.21 - 6.93 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.00 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 2.75 (br. s., 1H), 2.31 - 2.14 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.53 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 0.90 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.52 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 718.0 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método B): RT = 2.06 min, pureza = 100.0%; Factor XIa Ki = 9 nM, Calicreína plasmática Ki = 260 nM.

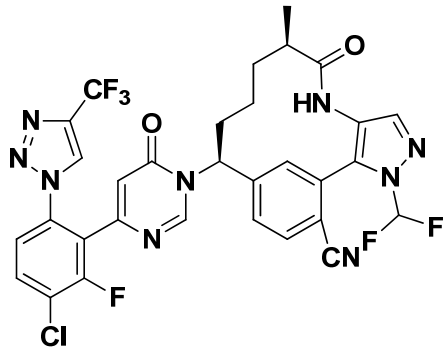
Ejemplo 269. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.



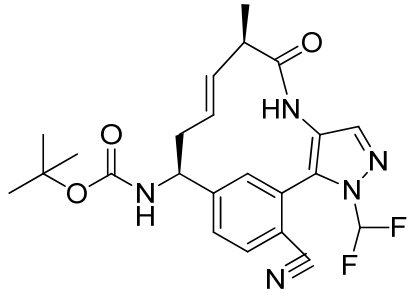
(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito

en el Ejemplo 216, mediante el uso de 5-fluoro-4-iodo-2-metoxipiridina (21 mg, 0.082 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (6.6 mg, 19%) (0.025 g, 0.041 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 196. MS (ESI) *m/z*: 735.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.49 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.43 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.64 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.12 - 5.90 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.79 (br. s., 1H), 2.27 (d, *J*=17.7 Hz, 2H), 1.84 (br. s., 1H), 1.57 (br. s., 1H), 1.49 - 1.34 (m, 1H), 0.94 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.68 - 0.41 (m, 1H). HPLC analítica (método C): RT = 2.09 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 7.4 nM, Calicreína plasmática Ki = 280 nM.

Ejemplo 270. Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-17-carbonitrilo.



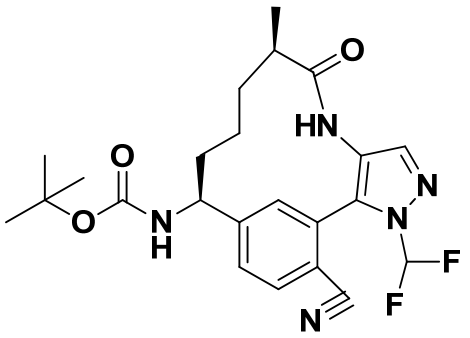
270A. Preparación de *N*-[(9R,10E,13S)-17-ciano-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.



N-[(9R,10E,13S)-17-ciano-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (0.02 g, 45%), una película oscura, se preparó de la misma manera que la descrita en el

Intermediario 35D, sustituyendo 2-bromo-4-formilbenzonitrilo por 3-bromobenzaldehído. LCMS(ESI) m/z: 458.6 $(M+H)^+$.

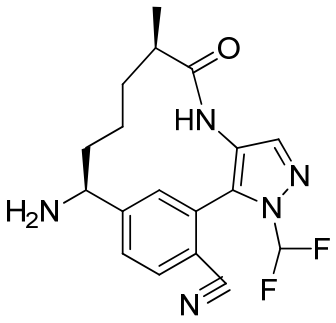
270B. Preparación de *N*-[(9R,13S)-17-ciano-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo.



N-[(9R,10E,13S)-17-ciano-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 0.044 mmol) en EtOH (10 ml) se agregó PtO_2 (0.005 g, 0.022 mmol), y la reacción se hidrogenó a 55 psi durante (3.86kg/cm^2) 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de CELITE®, y el filtrado se concentró. Al producto se agregaron DCM (2 ml), TEA (6.09 µl, 0.044 mmol) y periodinano de Dess-Martin (74.2 mg, 0.175 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para obtener

N-[(9R,13S)-17-ciano-3-(difluorometil) -9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo, (20 mg 100%). MS (ESI) *m/z*: 460.5 $(M+H)^+$.

270C. Preparación de (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo -3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-17-carbonitrilo



A *N*-[(9R,13S)-17-ciano-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]carbamato de *terc*-butilo (20 mg, 0.044 mmol) se agregó dioxano (1 ml), y luego 1 ml de HCl 4 N en dioxano. Después de 3 h, la reacción se concentró, y el residuo se disolvió en DCM/MeOH y se filtró a través de un cartucho básico. La concentración del filtrado produjo (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-17-carbonitrilo (12 mg, 80%) como un sólido marrón. MS (ESI) *m/z*: 360.4

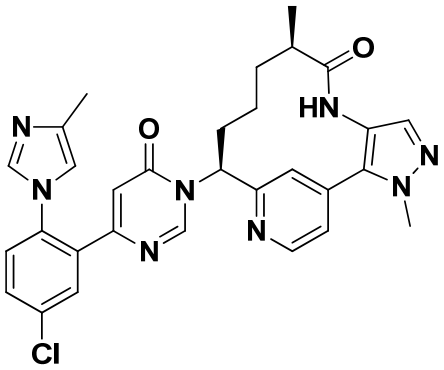
$(M+H)^+$.

270D. Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-17-carbonitrilo.

(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-17-carbonitrilo (2.2 mg, 9.6%) se preparó de manera similar como se describió en el Ejemplo 56 mediante el uso de (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-8-oxo-3,4,7-triazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-17-carbonitrilo. MS (ESI) ***m/z***: 683.9 $(M+H)^+$.

RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, ***J***=8.0 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 3H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.62 (d, ***J***=12.9 Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.22 (br. s., 1H), 2.00 (d, ***J***=16.2 Hz, 1H), 1.64 (d, ***J***=10.2 Hz, 2H), 1.44 (d, ***J***=7.2 Hz, 1H), 1.06 (d, ***J***=6.6 Hz, 3H), 0.62 (br. s., 1H). HPLC analítica (método C) RT = 1.93 min, pureza = 100% como una mezcla de diastereómeros; Factor XIa Ki = 0.35 nM, Calicreína plasmática Ki = 84 nM.

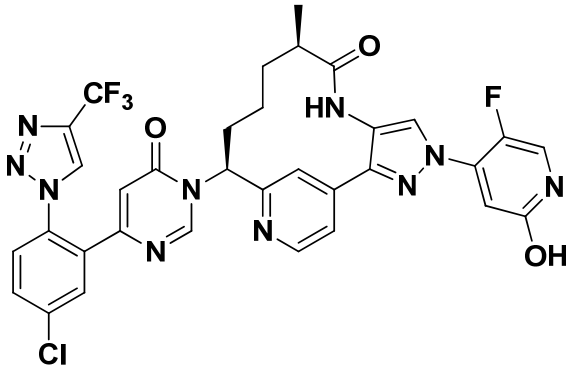
Ejemplo 271. Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (11.7 mg, 45% de rendimiento) fue un producto primario aislado de la preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(5-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato, Ejemplo 257. MS (ESI) ***m/z***: 569.20 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 9.14 (br. s., 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 7.94 (d, ***J***=2.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, ***J***=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, ***J***=8.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.90 (d, ***J***=9.8 Hz,

1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 4H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.89 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.53 - 0.38 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1.14 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 90 nM, Calicreína plasmática Ki = 4,600 nM.

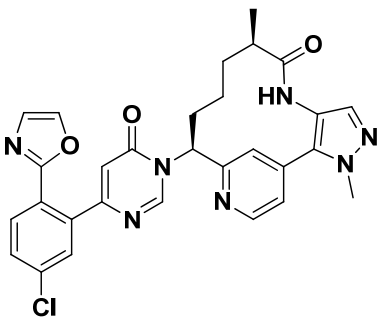
Ejemplo 272. Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Ejemplo 269, (0.02 g, 0.027 mmol) se disolvió en THF (2 ml), y se agregó HCl conc. (500 µl, 6.00 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. Después de este time, los solventes se

concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (5.3 mg, 26%). MS (ESI) *m/z*: 721.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.98 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.63 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.96 (br. s., 1H), 6.51 (s, 1H), 6.14 - 5.94 (m, 1H), 2.79 (br. s., 1H), 2.27 (d, *J*=17.1 Hz, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.64 - 1.50 (m, 1H), 1.49 - 1.34 (m, 1H), 0.94 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.64 - 0.42 (m, 1H). HPLC analítica (método C): RT = 1.68 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 0.73 nM, Calicreína plasmática Ki = 130 nM.

Ejemplo 274. Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

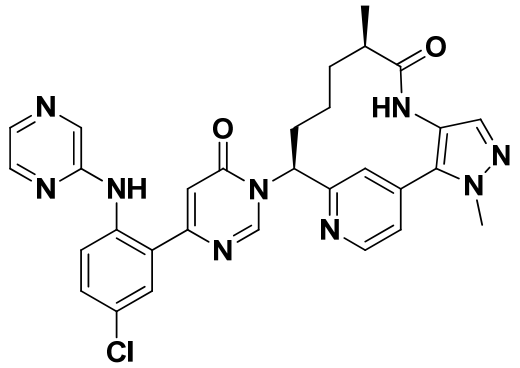


A una solución desgasificada de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-

2-iodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 0.033 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 211, se agregó 2-(tributilestannil)oxazol (11.65 mg, 0.033 mmol) en dioxano (1 ml), y luego se agregó $Pd(Ph_3P)_4$ (3.76 mg, 3.25 µmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(1,3-oxazol-2-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (2.38 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 556.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.74 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.92 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, ***J***=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.05 (dd, ***J***=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.68 - 1.42 (m, 2H), 1.01 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.77 - 0.62 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.13 min, 99.0% de pureza; Factor XIa Ki = 100 nM, Calicreína plasmática Ki = 4,500 nM.

Ejemplo 275. Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[(pirazin-2-il)amino]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-

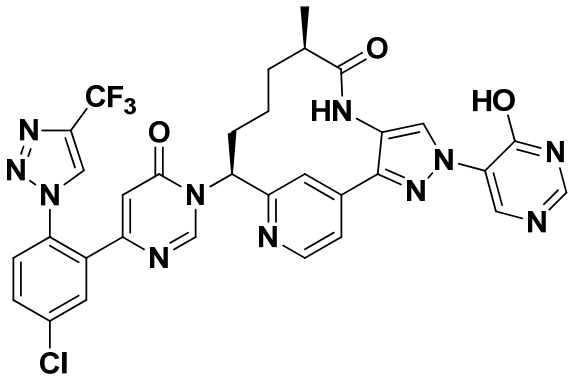
3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



Un vial sellado para microondas que contenía clorhidrato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.01 g, 0.017 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 313, 2-bromopirazina (5.51 mg, 0.035 mmol) y EtOH (1 ml) se calentó en un microondas a 150 °C durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Al residuo se agregaron Cs_2CO_3 (0.030 g, 0.093 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1.05 mg, 4.66 µmol), XantPHOS (5.39 mg, 9.31 µmol) y 2-bromopirazina (5.51 mg, 0.035 mmol), y luego dioxano (0.931 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con Ar durante 10 min. El vial se selló y se calentó a 85 °C. Después de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[(pirazin-2-il)amino]fenil}-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (2.95 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 582.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.73 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 2H), 8.08 (dd, ***J***=2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, ***J***=2.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, ***J***=2.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (dd, ***J***=8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.02 (dd, ***J***=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.68 - 1.44 (m, 2H), 1.02 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.81 - 0.65 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.06 min, 94.0% de pureza; Factor XIa Ki = 560 nM.

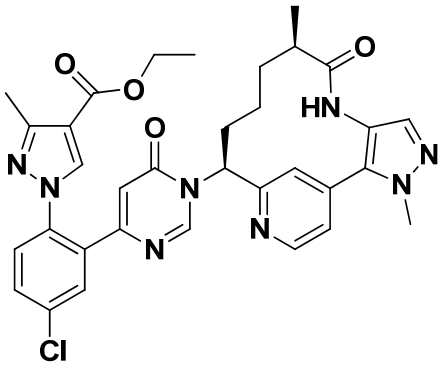
Ejemplo 276. Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(4-hidroxipirimidin-5-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.



Trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-

(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(4-hidroxipirimidin-5-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 296, para obtener trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(4-hidroxipirimidin-5-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (3.82 mg, 4.44 µmol, 42 % de rendimiento). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.67 - 8.62 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.82 - 7.69 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.13 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 2.87 (br. s., 1H), 2.29 (br. s., 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.76 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.29 (s, 1H), 1.11 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.91 (br. s., 1H). MS (ESI) *m/z*: 704.5 $[M+H]^+$. HPLC analítica (método A): RT = 7.04 min, pureza = >95.0%; Factor XIa Ki = 2.4 nM, Calicreína plasmática Ki = 70 nM.

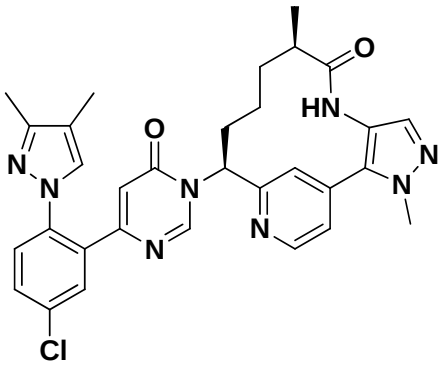
Ejemplo 277. Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.



A una suspensión de 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3.51 mg, 0.023 mmol), K_3PO_4 (9.79 mg, 0.046 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-iodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14 mg, 0.023 mmol) en dioxano (0.24 ml) se agregó (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (1.619 mg, 0.011 mmol). La mezcla se purgó con Ar, se agregó CuI (0.434 mg, 2.277 µmol), y el vial se selló. La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante la noche. La solución se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-

4-il}fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, trifluoroacetato (3.21 mg, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS(ESI) *m/z:* 641.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.71 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.02 - 5.95 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 3H), 2.70 (td, *J*=6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 1.34 - 1.26 (m, 3H), 1.00 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.69 (m, 1H). HPLC analítica (método A) : RT =7.46 min, 94 % de pureza; Factor XIa Ki = 170 nM, Calicreína plasmática Ki = 2.700 nM.

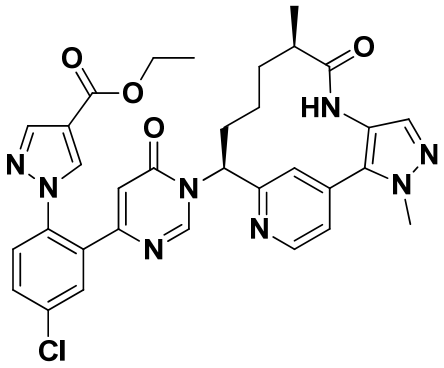
Ejemplo 278. Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3,4-dimetil-1H-pirazol-1-

il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato. (0.85mg, 5 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 277, reemplazando 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo por 3,4-dimetil-1H-pirazol (2.189 mg, 0.023 mmol). MS(ESI) ***m/z:*** 583.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.86 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (dd, ***J***=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.02 - 5.94 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.71 (d, ***J***=3.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.01 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.68 (m, 1H). HPLC analítica (método A) : RT = 6.78 min, 92 % de pureza; Factor XIa Ki = 540 nM.

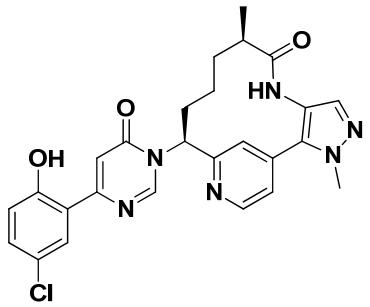
Ejemplo 279. Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.



1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, trifluoroacetato. (9.9 mg, 56 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 277, reemplazando 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo por 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3.19 mg, 0.023 mmol). MS(ESI) ***m/z:*** 627.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, metanol-d_4) δ 8.86 (s, 1H), 8.72 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.53 (dd, ***J***=5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.98 (dd, ***J***=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.28 (q, ***J***=7.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (td, ***J***=6.7, 3.3 Hz, 1H), 2.30 (tt, ***J***=12.7,

4.4 Hz, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.46 (ddd, *J*=15.0, 9.8, 5.5 Hz, 1H), 1.32 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.00 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.69 (m, 1H). HPLC analítica (método A) : RT = 7.06 min, 99 % de pureza ; Factor XIa Ki = 2.2 nM, Calicreína plasmática Ki = 960 nM.

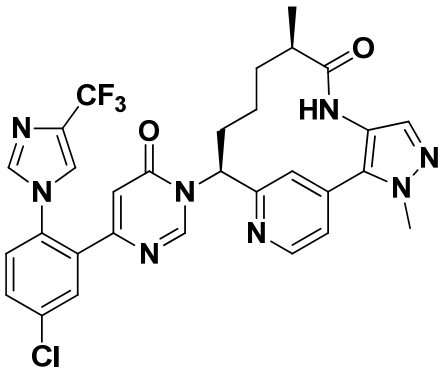
Ejemplo 280. Preparación de (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-2-hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



La mezcla de 1H-imidazol (2.21 mg, 0.033 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.73 mg, 3.25 µmol) y CuI (0.012 g, 0.065 mmol) en DMF (1.63 ml) se purgó con Ar tres veces, y luego se agregó (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-iodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.02 g, 0.033 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 211,. La reacción se selló y se calentó a 140 °C. Después de 5 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa produjo trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-

hidroxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1.76 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) *m/z*: 505.6 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.74 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (dd, *J*=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (dd, *J*=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J*=12.9, 4.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.35 (tt, *J*=12.8, 4.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.68 - 1.45 (m, 2H), 1.01 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.76 - 0.61 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.47 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 57 nM, Calicreína plasmática Ki = 180 nM.

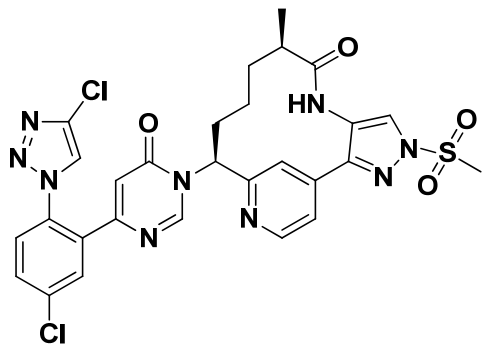
Ejemplo 281. Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

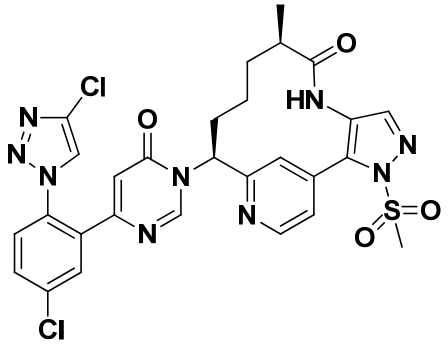


(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-

imidazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, 2 trifluoroacetato (4 mg, 15 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 231, reemplazando 1H-imidazol (8.86 mg, 0.130 mmol) por 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (0.018 g, 0.130 mmol). MS (ESI) ***m/z***: 623.25 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.70 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, ***J***=2.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.58 (d, ***J***=8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.99 (dd, ***J***=12.5, 3.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (dt, ***J***=6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.01 (d, ***J***=6.9 Hz, 3H), 0.76 - 0.60 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1.58 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 73 nM, Calicreína plasmática Ki = 4.700 nM.

Ejemplo 282. Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-metansulfonil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona y preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1 -il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin- 1-il}-3-metansulfonil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



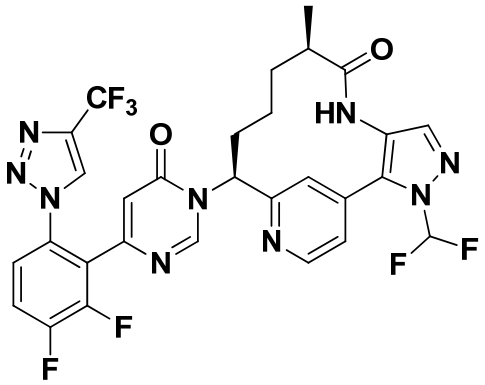


A una solución de color rosa pálido transparente enfriada (0 °C) de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.010 g, 0.014 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 101, y piridina (0.012 ml, 0.145 mmol) se agregó MsCl (1.1 µl, 0.014 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, y luego la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente,

se agregó TEA (0.020 ml, 0.145 mmol), y luego MsCl (1.1 µl, 0.014 mmol). Después de 3 h, se agregó TEA (0.020 ml, 0.145 mmol) de manera adicional, y luego MsCl (5.5 ul, 0.070 mmol) de manera adicional. Después de 1 h, la reacción se detuvo, se diluyó con EtOAc y se lavó con $K_2HPO_4$1.5 M, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un residuo amarillo. La purificación mediante cromatografía de fase inversa, produjo, después de la concentración y liofilización, una mezcla 1:1 de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-metansulfonil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona y trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-metansulfonil-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16 -pentaen-8-ona (0.0020 g, 18 %) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 654.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (d, ***J***=5.2 Hz, 2H), 8.34 - 8.32 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 4H), 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.66 - 7.63 (m, 3H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.55 (dd, ***J***=5.2, 1.7 Hz, 1H), 6.38 - 6.36 (m, 2H), 6.13 - 6.06 (m, 1H), 5.99 - 5.93 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.32 -

2.20 (m, 3H), 2.07 - 1.90 (m, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.62 - 1.38 (m, 3H), 1.04 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.98 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.80 - 0.61 (m, 2H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.98 y 8.11 min, pureza = 96.9%; Factor XIa Ki = 1.2 nM, Calicreína plasmática Ki = 290 nM.

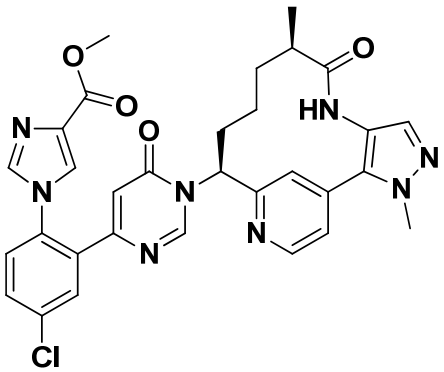
Ejemplo 283. Preparación de (9R,13S)-13-(4-{2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



(9R,13S)-13-(4-{2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (12 mg 100 % de rendimiento) como un sólido, mediante el acoplamiento de 6-{2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.007 g, 0.02 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-

1(18),2(6), 4, 14, 16-pentaen-8-ona (0.07 g, 0.02 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU y DBU como se describió en el Ejemplo 56. MS m/z = 662.1(M+H).$^{+}$ RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 9.34 - 9.30 (m, 1H), 9.15 - 9.11 (m, 1H), 8.74 - 8.71 (m, 1H), 8.63 - 8.59 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 6.62 - 6.58 (m, 1H), 5.88 - 5.73 (m, 1H), 2.63 - 2.50 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.46 - 1.16 (m, 2H), 0.84 - 0.70 (d, 3H), 0.37 - 0.17 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) RT = 1.73 min, pureza = 99%; Factor XIa Ki = 2 nM, Calicreína plasmática Ki = 570 nM.

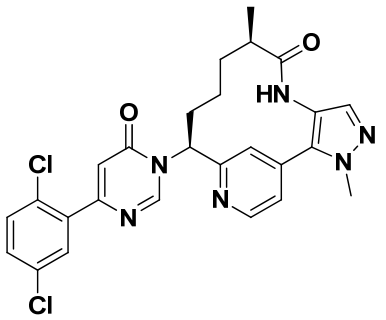
Ejemplo 284. Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo.



1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-

13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo, trifluoroacetato (10 mg, 24 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 231, reemplazando 1H-imidazol (8.86 mg, 0.130 mmol) por 1H-imidazol-4-carboxilato, clorhidrato (0.025 g, 0.195 mmol). MS (ESI) ***m/z***: 613.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.68 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, ***J***=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, ***J***=8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.96 (dd, ***J***=12.4, 3.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.39 (m, 2H), 1.00 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.67 (br. s., 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 6.10 min, 99.9% de pureza; Factor XIa Ki = 16 nM, Calicreína plasmática Ki = 1,800 nM.

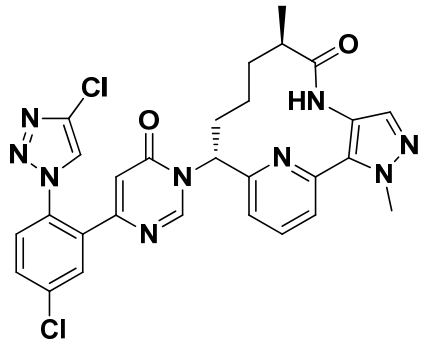
Ejemplo 285. Preparación de (9R,13S)-13-[4-(2,5-diclorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



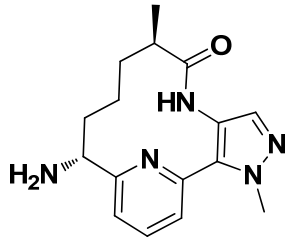
(9***R***,13***S***)-13-[4-(2,5-diclorofenil)-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (4.3 mg, 13 % de rendimiento) fue un producto secundario aislado de la preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo, Ejemplo 284. MS (ESI) ***m/z***: 523.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.74 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 3H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 6.77 (d, ***J***=0.7 Hz, 1H), 6.06 (dd, ***J***=12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.38 (tt, ***J***=12.8, 4.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.68 - 1.45 (m, 2H), 1.02 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.70 (br. s., 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.29 min, 98.6% de pureza; Factor XIa Ki = 50 nM, Calicreína plasmática Ki = 770 nM.

Ejemplo 286. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13R)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



286A. Preparación de (9*R*,13*R*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



(9*R*,13*R*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 100 % de rendimiento) se preparó de manera similar a los procedimientos descritos en el Intermediario 28, reemplazando (S)-2-metil-N-[(1S)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3-en-1-il]propano-2- sulfinamida (Diastereómero B) por

(S)-2-metil-N-[(1R)-1-[6-(1-metil-4-nitro-1H-pirazol-5-il)piridin-2-il]but-3- en-1-il]propano-2-sulfinamida (Diastereómero A). MS (ESI) *m/z*: 300.5 $(M+H)^+$.

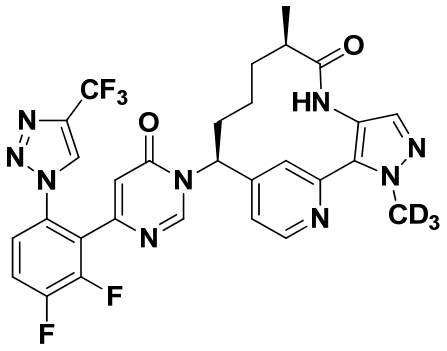
286B. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13R)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Trifluoroacetato de (9*R*,13*R*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (7.2 mg, 19 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, usando 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (15.4 mg, 0.050 mmol) y (9*R*,13*R*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 0.050 mmol) preparado como se describe en el Ejemplo 286A. MS (ESI) *m/z*: 590.25 $(M+H)^+$.

RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.94 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.89 (dd, *J*=12.4, 2.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.91 (s, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.74

(dt, *J*=11.4, 5.8 Hz, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.50 - 1.29 (m, 3H), 1.05 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.98 (m, 1H). HPLC analítica (método B): RT 1.64 min, pureza = 95%; Factor XIa Ki = 1,800 nM.

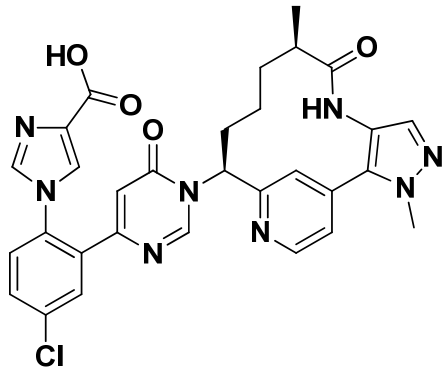
Ejemplo 287. Preparación de (9R,13S)-13-(4-{2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



(9R,13S)-13-(4-{2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (3 mg 27 % de rendimiento) se preparó como un sólido mediante el acoplamiento de 6-{2,3-difluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol (0.005 g, 0.015 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-($^{2}H_3$)metil-9-metil-3,4,7,17-tetraazatriciclo [12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.004 g, 0.015 mmol) usando

la metodología de acoplamiento de HATU y DBU como se describió en el Ejemplo 56. MS m/z = 629.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 9.30 - 9.26 (m, 1H), 9.23 - 9.17 (m, 1H), 8.67 - 8.61 (m, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 5.65 - 5.48 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.44 - 2.28 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 2H), 1.99 - 1.76 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 2H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 1.15 - 1.06 (d, 3H), 1.01 - 0.91 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) RT = 1.55 min, pureza = 94%; Factor XIa Ki = 4 nM, Calicreína plasmática Ki = 520 nM.

Ejemplo 288. Preparación de ácido 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico.

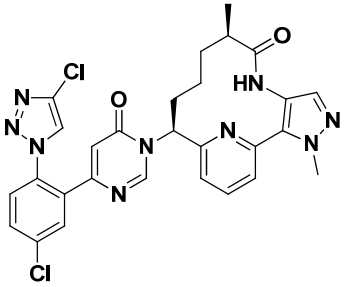


A la solución de 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-

4-il}fenil)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (0.008 g, 9.51 µmol), preparado como se describió en el Ejemplo 284, en MeOH (1 ml) se agregó NaOH 1N (0.057 ml, 0.057 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la reacción se inactivó con unas pocas gotas de TFA. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo ácido 1-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-imidazol-4-carboxílico, trifluoroacetato (4.8 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 599.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.71 - 8.66 (m, 2H), 8.11 (br. s., 1H), 7.89 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.51 - 7.48 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.97 (dd, ***J***=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.65 - 1.39 (m, 2H), 1.00 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.79 - 0.62 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 5.13 min, 99.5% de pureza; Factor XIa Ki = 3.7 nM, Calicreína plasmática Ki = 450 nM.

Ejemplo 289. Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

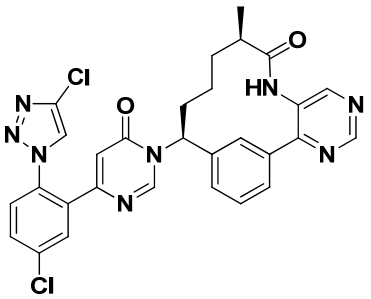
pentaen-8-ona.



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (1.8 mg, 5 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (15.4 mg, 0.050 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,18-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca- 1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, (15 mg, 0.050 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 28. MS (ESI) *m/z*: 590.25 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.75 (dd, *J*=8.1, 6.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.20 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.97 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.09 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 1.00 (d, *J*=6.7 Hz, 3H). HPLC analítica (método B): RT 1.59 min, pureza =

93%; Factor XIa Ki = 2.3 nM, Calicreína plasmática Ki = 380 nM.

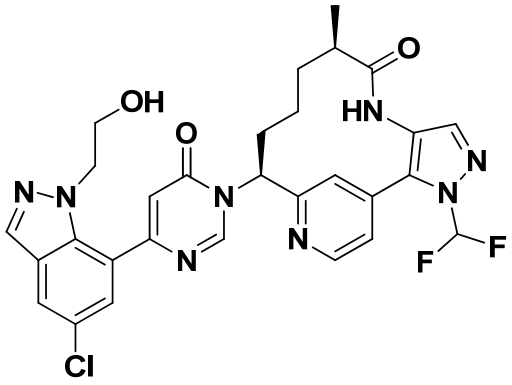
Ejemplo 290. Preparación de (10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,5,8-triazatriciclo[13.3.1.0²,⁷]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.



(10R,14S)-14-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-10-metil-3,5,8-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona, trifluoroacetato (0.004 g, 28%) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 206 mediante el uso de (10R,14S)-14-amino-10-metil-3,5,8-triazatriciclo[13.3.1.0²,⁷]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona, preparada como se describió en el Intermediario 38, y 4-bromopirimidin-5-amina, preparada como se describió en el Intermediario 38B. MS (ESI) m/z: 587.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 - 8.31 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.35 (d, ***J***=7.9 Hz,

1H), 6.42 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J*=13.0, 3.7 Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 1.15 (d, *J*=7.0 Hz, 3H). HPLC analítica (método A): RT = 8.12 min, pureza > 99 %; Factor XIa Ki = 2.4 nM, Calicreína plasmática Ki = 150 nM.

Ejemplo 292. Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



292A y 292B. Preparación de 7-bromo-5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol y 7-bromo-5-cloro-2-(2-metoxietil)-2H-indazol.

A una suspensión de 7-bromo-5-cloro-1H-indazol (2.0 g, 8.64 mmol) y K_2CO_3 (5.97 g, 43.2 mmol) en DMSO (9.97 ml) se agregó 1-bromo-2-metoxietano (0.812 ml, 8.64 mmol) a temperatura ambiente en una manta de Ar. Después de 14 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc.

La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La mezcla cruda de regioisómeros (1:1) se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener 7-bromo-5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol como el isómero que se eluyó en primer lugar (menos polar) (0.766 g, 30%) y 7-bromo-5-cloro-2-(2-metoxietil)-2H-indazol como el isómero que se eluyó último (más polar) (1.18 g, 47%).

292A. MS (ESI) ***m/z***: 290 $(M+H)^+$ y 292 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.66 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.98 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.85 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H).

292B. MS (ESI) ***m/z***: 290 $(M+H)^+$ y 292 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) d 8.08 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.64 - 4.59 (m, 2H), 3.89 - 3.84 (m, 2H), 3.34 (s, 3H).

292C. Preparación de 5-cloro-1-(2-metoxietil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol.

A una solución en agitación de 7-bromo-5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol (0.766 g, 2.65 mmol) en dioxano (13.23 ml) a temperatura ambiente se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.773 g, 3.04 mmol) y KOAc (1.194 g, 12.17 mmol), y el sistema se purgó con Ar (3x). Se agregó complejo de $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (0.173 g, 0.212 mmol), la reacción se purgó con Ar, y se calentó a 90 °C.

Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. MS (ESI) ***m/z***: 337 $(M+H)^+$.

292D. Preparación de 5-cloro-1-(2-metoxietil)-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indazol.

4-cloro-6-metoxipirimidina (0.574 g, 3.97 mmol), 5-cloro-1-(2-metoxietil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (0.891 g, 2.65 mmol) y Na_2CO_3 acuoso 2M (2.65 ml, 5.29 mmol) se agregaron a DME (17.65 ml)/EtOH (2.206 ml) y se purgó con Ar durante varios min. Se agregó aducto de Pd(dppf)-CH_2Cl_2 (0.216 g, 0.265 mmol), y la reacción se calentó a 90 °C. Después de 14 h, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener 5-cloro-1-(2-metoxietil)-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indazol (0.777 g, 92% de rendimiento) como un aceite marrón. MS (ESI) ***m/z***: 319 $(M+H)^+$.

292E. Preparación de 6-(5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol trifluoroacetato.

A una suspensión de 5-cloro-1-(2-metoxietil)-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indazol (0.300 g, 0.941 mmol) en ACN

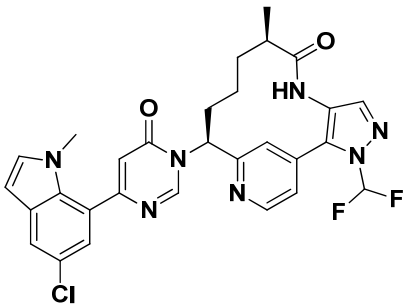
(3.14 ml) se agregó TMSI (1 ml, 7.35 mmol) a temperatura ambiente. Luego, la solución amarilla transparente se calentó a 50 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Phenomenex Luna AXIA C18 columna de 30 x 100mm, 5u, 10 minutos de gradiente; Solvente A: 30% de MeOH - 70% de H20- 0.1% de TFA; Solvente B: 90% de MeOH - 10% de H20- 0.1% de TFA) para obtener trifluoroacetato de 6-(5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol (0.127 g, 33.3% de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 291 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.45 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.80 (t, J=5.9 Hz, 2H).

292F. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (6.6 mg, 29%) de manera similar al Ejemplo 56 usando 6-(5-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-7-

il)pirimidin-4-ol, trifluoroacetato y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) m/z: 609 (M+H)+. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.36 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.93 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 0.83 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.38 - 0.28 (m, 1H). HPLC analítica (método A): RT = 7.16 min, pureza = >95%; Factor XIa Ki = 180 nM.

Ejemplo 293. Preparación de (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



293A. Preparación de 5-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol.

A una solución de 7-bromo-5-cloro-1H-indol (0.470 g, 2.039 mmol) en dioxano (10.20 ml) a temperatura ambiente se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.595 g, 2.345 mmol) y KOAc (0.921 g, 9.38 mmol), y el sistema se purgó con Ar. Se agregó complejo de $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2 (0.133 g, 0.163 mmol), y la mezcla de reacción se purgó nuevamente con Ar y se calentó a 90 °C. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (3x), los orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron, y el material crudo se usó en la siguiente reacción. MS (ESI) *m/z*: 278 $(M+H)^+$.

293B. Preparación de 5-cloro-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indol.

4-cloro-6-metoxipirimidina (0.391 g, 2.70 mmol), 5-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (0.500 g, 1.801 mmol) y Na_2CO_3 acuoso 2 M (1.801 ml, 3.60 mmol) se agregaron a DME (14.41 ml)/EtOH (1.801 ml) y se purgaron con Ar durante varios min. Luego, se agregó aducto de $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0.147 g, 0.180 mmol) y se calentó a 90 °C. Después de 2 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se

purificó mediante cromatografía de fase normal con hexanos y EtOAc como eluyentes para obtener 5-cloro-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indol (0.339 g, 72.5 % de rendimiento) como un sólido de color ámbar. MS (ESI) ***m/z***: 260 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.21 (br. s., 1H), 11.36 - 11.06 (m, 1H), 8.91 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.72 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.30 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=3.1, 2.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H).

293C. Preparación de 6-(5-cloro-1-metil-1H-indol-7-il)pirimidin-4-ol.

Se agregó MeI (0.212 ml, 3.39 mmol) a una suspensión de 5-cloro-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indol (0.339 g, 1.305 mmol) y K_2CO_3 (0.902 g, 6.53 mmol) en DMSO (5.22 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se dividió en solución diluida de NH_4Cl y EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución diluida de $NaHCO_3$ + Na_2S2O_3, $NaHCO_3$, salmuera, luego se secó en $MgSO_4$, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en AcOH (5 ml) y se trató con 45% de HBr i acuoso (1.73 ml, 14.36 mmol) y se calentó a 85°C. Después de 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se concentró hasta secarse, y el material se usó en la reacción. MS (ESI) ***m/z***: 260 $(M+H)^+$.

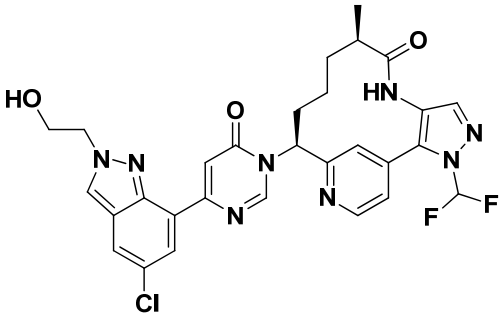
293D. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-

il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(5-cloro-1-metil-1H-indol-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 18%) se preparó de manera similar al Ejemplo 56 usando 6-(5-cloro-1-metil-1H-indol-7-il)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) *m/z*: 578 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d6) δ 9.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.03 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.46 (d, J=3.1 Hz, 1H), 5.94 - 5.90 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 0.82 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.37 - 0.29 (m, 1H). HPLC analítica (método A): RT = 9.19 min, pureza = >95%; Factor XIa Ki = 390 nM.

Ejemplo 294. Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



294A. Preparación de 5-cloro-2-(2-metoxietil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol.

5-cloro-2-(2-metoxietil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol se preparó de manera similar al Ejemplo 292C, reemplazando 7-bromo-5-cloro-1-(2-metoxietil)-1H-indazol, preparado como se describió en el Ejemplo 292B, por 7-bromo-5-cloro-2-(2-metoxietil)-2H-indazol, preparado como se describió en el Ejemplo 292C. MS (ESI) *m/z*: 337 $(M+H)^+$.

294B. Preparación de 5-cloro-2-(2-metoxietil)-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-2H-indazol

5-cloro-2-(2-metoxietil)-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-2H-indazol (300 mg, 26%) se preparó de manera similar como se describió en el Ejemplo 292D usando 5-cloro-2-(2-metoxietil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol. MS (ESI) *m/z*: 319 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.39 (t, J=1.8 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.63 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.92 - 3.88

(m, 2H), 3.35 (s, 3H).

294C. Preparación de 6-(5-cloro-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol.

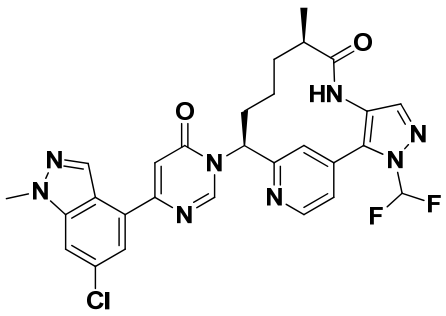
6-(5-cloro-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol, (50 mg, 18%) se preparó de manera similar al Ejemplo 292E usando 5-cloro-2-(2-metoxietil)-7-(6-metoxipirimidin-4-il)-2H-indazol. MS (ESI) *m/z*: 291 $(M+H)^+$ y 293 $(M+2+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.65 (t, J=5.2 Hz, 2H), 4.14 - 4.09 (m, 2H).

294D. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-7-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó (2 mg, 8.8%) de manera similar al Ejemplo 56 usando 6-(5-cloro-2-(2-hidroxietil)-2H-indazol-7-il)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) m/z: 609 (M+H)+. RMN-^{1}H

(400MHz, DMSO□d6) δ 9.36 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37 (d, J=6.2 Hz, 1H), 5.92 - 5.89 (m, 1H), 4.48 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.82 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.91 - 1.87 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 1H), 1.34 - 1.29 (m, 1H), 0.83 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.38 - 0.30 (m, 1H). HPLC analítica (método A): RT = 7.86 min, pureza = >95%; Factor XIa Ki = 6.100 nM.

Ejemplo 295. Preparación de (9R,13S)-13-[4-(6-cloro-1-metil-1H-indazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



295A. Preparación de 6-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol.

6-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol se preparó de manera similar como se describió en el Ejemplo 293A, reemplazando 7-bromo-5-cloro-1H-indol por 4-bromo-6-cloro-1H-indazol. MS (ESI) *m/z:* 197 $(M-C_6H_{10}+H)^+$.

295B. Preparación de 6-cloro-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indazol

6-cloro-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indazol (183 mg, 33%) se preparó de manera similar como se describió en el Ejemplo 293B usando 6-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol. MS (ESI) m/z: 261 (M+H)+.

295C. Preparación de 6-(6-cloro-1-metil-1H-indazol-4-il)pirimidin-4-ol.

Se agregó MeI (0.12 ml, 1.825 mmol) a una suspensión de 6-cloro-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-1H-indazol (0.183 g, 0.702 mmol) y K_2CO_3 (0.485 g, 3.51 mmol) en DMSO (2.81 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se dividió en solución acuosa diluida de NH_4Cl y EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución diluida de $NaHCO_3$ + $Na_2S_2O_3$, $NaHCO_3$, salmuera, luego se secó en MgSO4, se filtró y se evaporó hasta secarse. Esta mezcla de regioisómeros (2:1) se usó en la siguiente reacción. El residuo se disolvió en AcOH (3 ml), se trató con 45% de HBr acuoso (0.932 ml, 7.72 mmol) y se calentó a 85 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse, y la mezcla cruda de reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Phenomenex Luna AXIA C18 columna 30 x 100mm, 5u, 10 minutos de gradiente; Solvente A: 30% de ACN - 70% de H20- 0.1% de TFA; Solvente B: 80% de ACN - 20% de H20- 0.1% de TFA) para obtener el isómero deseado, 6-(6-cloro-1-metil-

1H-indazol-4-il)pirimidin-4-ol (0.127 g, 69.4 %) como un sólido blanco y el isómero no deseado, 6-(6-cloro-2-metil-2H-indazol-4-il)pirimidin-4-ol (0.051 g, 27.9 %) como un sólido blancuzco. El grupo metilo es más desapantallado para el isómero no deseado que para el deseado. MS (ESI) m/z: 261 (M+H)+. RMN-^{1}H: (400MHz, DMSO-d6) d 12.69 (br. s., 1H), 8.51 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 6.99 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H).

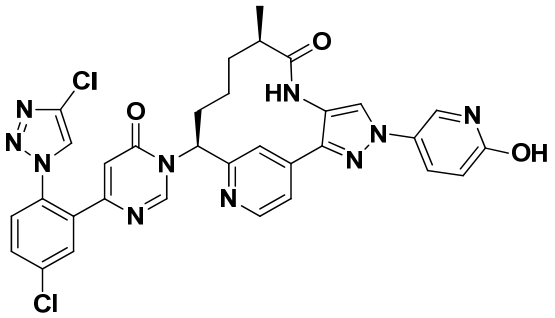
295D. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-[4-(6-cloro-1-metil-1H-indazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

(9R,13S)-13-[4-(6-cloro-1-metil-1H-indazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo-[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato se preparó (1.5 mg, 6.9%) de manera similar al Ejemplo 56 usando 6-(6-cloro-1-metil-1H-indazol-4-il)pirimidin-4-ol y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]-octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 30. MS (ESI) m/z: 579 (M+H)+. HPLC analítica (método A): RT = 8.40 min, pureza = >95%; Factor XIa Ki =

7,400 nM.

Ejemplo 296

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(6-hidroxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona

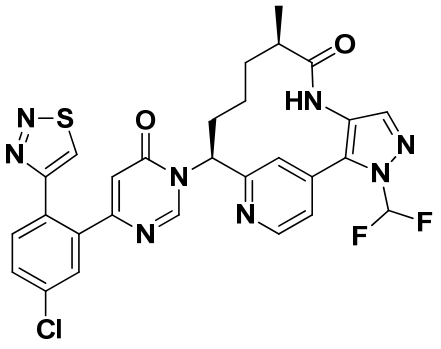


(9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(6-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Ejemplo 233, se disolvió en THF (1 ml) y HCl (0.5 ml). La solución se calentó a 70 °C durante 8 h, luego se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(6-hidroxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (2.2 mg, 21%). MS (ESI) *m/z*:

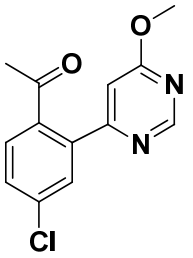
669.3 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H(500MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 - 9.54 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.76 - 8.65 (m, 2H), 8.58 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.73 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.03 - 5.90 (m, 1H), 2.33 - 2.15 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 1H), 0.94 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.65 - 0.49 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1.41 min, pureza = 95%; Factor XIa Ki = 1 nM, Calicreína plasmática Ki = 43 nM.

Ejemplo 297

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

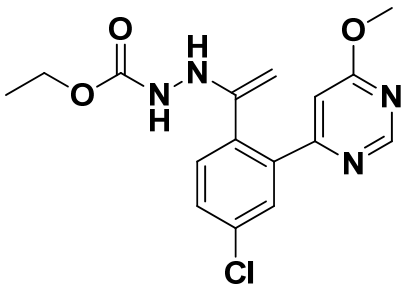


297A. Preparación de 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]etan-1-ona



Una solución de 4-(2-bromo-5-clorofenil)-6-metoxipirimidina (0.173 g, 0.578 mmol), CeF (0.351 g, 2.310 mmol) en $ClCH_2CH_2Cl$ (3 ml) se purgó con Ar, y se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (0.033 g, 0.029 mmol) y 1-(trimetilsilil)etanona (0.165 ml, 1.155 mmol). La mezcla de reacción se purgó con Ar, se selló y se calentó a 75 °C durante 2 días, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó hexano (1 ml), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, se enjuagó con 10 ml de EtOAc, el filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase normal produjo 1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]etan-1-ona (0.057 g, 38 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 263.08 $(M+H)^+$.

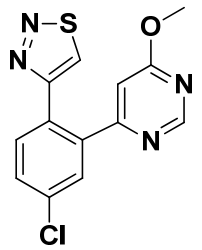
297B. Preparación de N'-{1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]etenil}etoxicarbohidrazida



A una solución de 1-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-

il)fenil)etanona (0.057 g, 0.217 mmol) y hidrazincarboxilato de etilo (0.022 g, 0.217 mmol) en EtOH (3 ml) se agregaron 2 gotas de HCl acuoso conc. La reacción se calentó a 75 °C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró para obtener N'-{1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]etenil}etoxicarbohidrazida sólida cruda. MS (ESI) ***m/z***: 349.4 $(M+H)^+$.

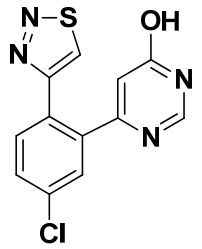
297C. Preparación de 4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-metoxipirimidina



A N'-{1-[4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil]etenil}etoxicarbohidrazida (0.076 g, 0.217 mmol) en un vial se agregó $SOCl_2$ (0.32 ml, 4.34 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de este tiempo, la solución se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó MeOH, y la solución se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener 4-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1,2,3-tiadiazol (0.017 g, 26 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI) ***m/z***: 305.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.63 (d, ***J***=1.1 Hz, 1H), 7.86 (d, ***J***=8.6 Hz, 1H),

7.76 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)

297D. Preparación de 6-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]pirimidin-4-ol



A 4-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-1,2,3-tiadiazol (0.059 g, 0.194 mmol) en AcOH (2 ml) se agregó 48% de HBr acuoso (1.1 ml, 9.68 mmol), y la solución se calentó a 85 °C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 6-(5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.053 g, 94 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. MS (ESI) *m/z*: 291.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.27 (d, *J*=0.7 Hz, 1H).

297E. Preparación de trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

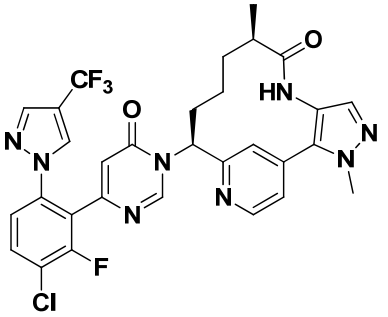
pentaen-8-ona

Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.006 g, 7.7%) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 56 mediante el uso de (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 30, y 6-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]pirimidin-4-ol, MS (ESI) ***m/z***: 609.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD δ 8.93 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.74 (d, ***J***=5.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.63 (m, 6H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.02 (dd, ***J***=12.8, 4.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.65 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 0.99 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.63 (br. s., 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.80 min, pureza > 96 %; Factor XIa Ki = 1.6 nM, Calicreína plasmática Ki = 520 nM.

Ejemplo 298

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona



298A. Preparación de 4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina

4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (42 mg, 25 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 238C, reemplazando 1H-pirazol-4-carbonitrilo por 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (37.3 mg, 0.274 mmol). MS(ESI) *m/z:* 373.3 $(M+H)^+$.

RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (t, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

298B. Preparación de 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol

6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (0.017 g, 42.1 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito para la preparación de 1-[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo como se describió en el Intermediario 18C, reemplazando 1-[4-cloro-2-(6-

metoxipirimidin-4-il)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo por

4-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-6-metoxipirimidina (0.042 g, 0.113 mmol). MS(ESI) *m/z:* 359.4 $(M+H)^+$.

RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.36 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.50 (dd, *J*=8.7, 1.7 Hz, 1H), 6.50 (t, *J*=1.1 Hz, 1H).

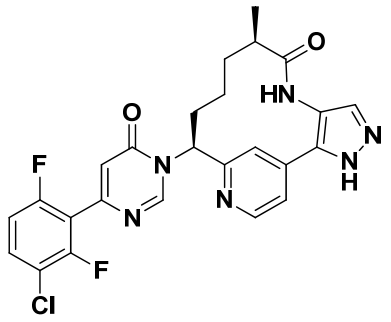
298C. Preparación de (9R,13S)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

(9R,13S)-13-(4-{3-cloro-2-fluoro-6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (13 mg, 37 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, reemplazando 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol por 6-(3-cloro-2-fluoro-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)pirimidin-4-ol (17 mg, 0.047 mmol). MS (ESI) *m/z*: 641.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 9.40 (s, 1H), 8.85 (br. s., 1H), 8.72 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.4, 3.9

Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70 (td, *J*=6.6, 3.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.15 - 1.91 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.70 (m., 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 8.81 min, pureza = 99 %; Factor XIa Ki = 3.8 nM, Calicreína plasmática Ki = 1.200 nM.

Ejemplo 299

Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



299A. Preparación de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

(9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (78 mg, 89 % de rendimiento) se preparó de

manera similar a los procedimientos descritos en el Ejemplo 56, mediante el uso de 6-(3-cloro-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-ol (0.033 g, 0.137 mmol), preparado como se describió en el Intermediario 4 y (9*R*,13*S*)-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.057 g, 0.137 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 19. MS(ESI) *m/z*: 641.6 $[M+H]^+$.

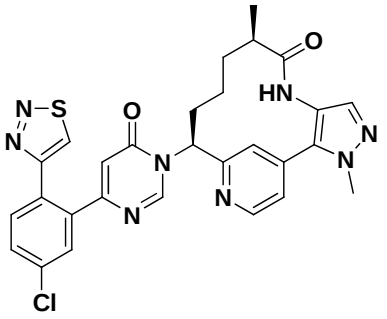
299B. Preparación de trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

A una solución de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (78 mg, 0.122 mmol), en DCM (1.6 ml) se agregó TFA (0.4 ml, 5.19 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción luego se concentró, y el residuo se purificó mediante purificación mediante HPLC preparativa para obtener trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (70 mg, 0.112 mmol, 92 % de

rendimiento). RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.57 (br. s., 1H), 7.92 - 7.71 (m, 3H), 7.48 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.99 (br. s., 1H), 2.73 (br. s., 1H), 2.30 (br. s., 2H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.60 - 1.37 (m, 2H), 0.93 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.64 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 511.3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (Método B): RT = 1.47 min, pureza = 94.0%; Factor XIa Ki = 970 nM.

Ejemplo 300

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

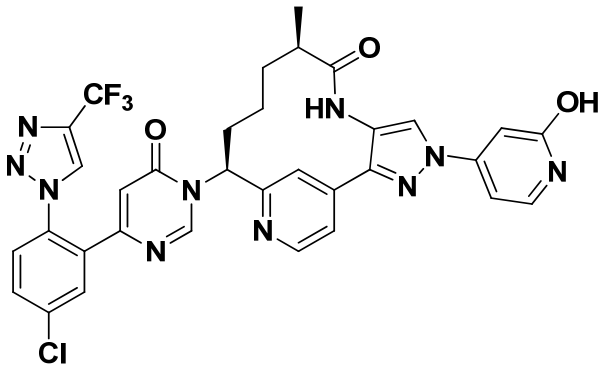


Trifluoroacetato de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.0072 g, 37.8%) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 297 usando (9*R*,13*S*)-13-amino-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Intermediario 32. MS (ESI) ***m/z***: 573.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.76 (d, ***J***=5.3 Hz, 1H), 7.82 (d, ***J***=8.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, ***J***=8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, ***J***=5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.99 (dd, ***J***=12.8, 4.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 1.03 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.76 (br. s., 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.46 min, pureza > 99 %; Factor XIa Ki = 1.5 nM, Calicreína plasmática Ki = 280 nM.

Ejemplo 301

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-hidroxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona



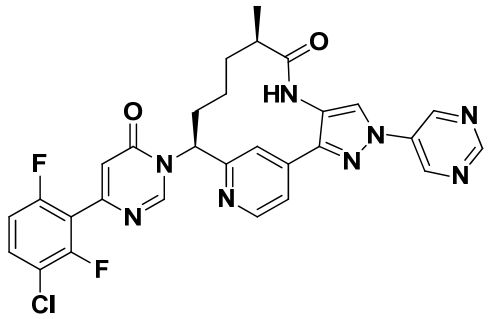
(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-

metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Ejemplo 323, (0.02 g, 0.027 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y HCl (500 µl, 6.00 mmol) y se calentó a 70 °C durante 16 h. Los solventes se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-hidroxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona. (1.1 mg, 6%). MS (ESI) *m/z*: 703.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 9.33 - 9.18 (m, 1H), 8.84 - 8.69 (m, 2H), 8.59 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.95 - 7.79 (m, 3H), 7.71 - 7.51 (m, 2H), 6.97 - 6.78 (m, 2H), 6.59 - 6.47 (m, 1H), 6.04 (br. s., 1H), 2.80 (br. s., 1H), 2.27 (br. s., 2H), 1.97 - 1.75 (m, 2H), 1.57 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 0.94 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.53 (br. s., 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1.58 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 0.16 nM, Calicreína plasmática Ki = 8 nM.

Ejemplo 302

Preparación de (9R,13S)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-

8-ona.

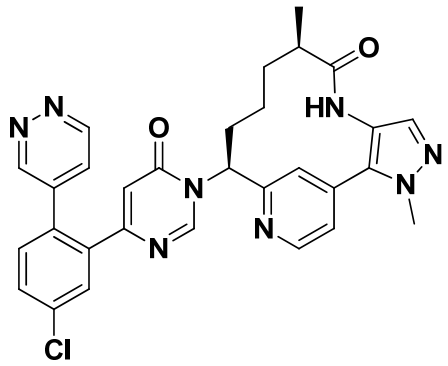


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-4-(pirimidin-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (13.7 mg, 0.019 mmol, 33 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 5-iodopirimidina (24 mg, 0.117 mmol) y trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (30 mg, 0.059 mmol), como se describió en el Ejemplo 299. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (td, *J*=8.7, 5.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.29 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.01 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.28 (br. s., 2H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.54 (br. s., 1H), 1.43 (br. s., 1H), 0.91 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.55 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 589.2 $[M+H]^+$. HPLC analítica (Método B): RT =

1.64 min, pureza = 100.0%; Factor XIa Ki = 100 nM, Calicreína plasmática Ki = 530 nM.

Ejemplo 303

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(piridazin-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

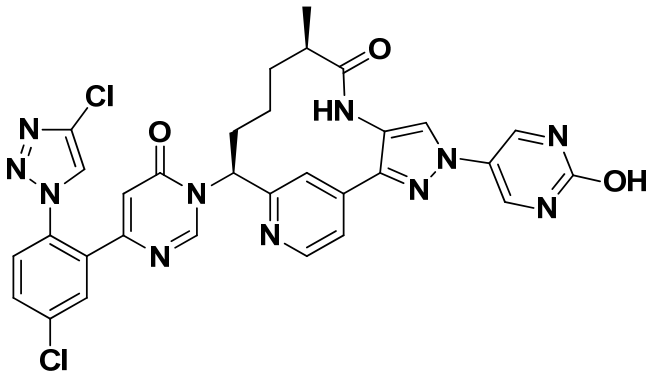


A una solución desgasificada de (9*R*,13*S*)-13-[4-(5-cloro-2-iodofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (20 mg, 0.033 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 211, 4-(tributilestannil)piridazina (18.01 mg, 0.049 mmol), CuI (1.24 mg, 6.51 µmol), y CsF (9.88 mg, 0.065 mmol) en ACN (1 ml) se agregó $Pd(Ph_3P)_4$ (3.76 mg, 3.25 µmol). Después de agitar a 45 °C durante 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(piridazin-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-

dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (14.9 mg, 67 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 567.35 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 - 9.19 (m, 2H), 9.09 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.92 - 5.83 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.26 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.50 - 0.32 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1.28 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 110 nM, Calicreína plasmática Ki = 9,300 nM.

Ejemplo 304

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(2-hidroxipirimidin-5-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.



Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-

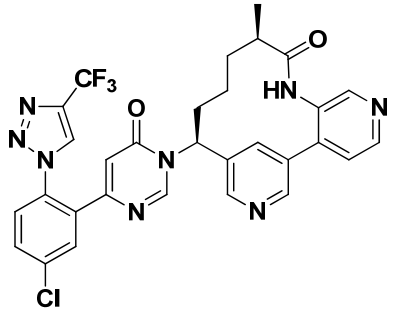
1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(2-hidroxipirimidin-5-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 5-iodopirimidin-2-ol (9.63 mg, 0.043 mmol) para obtener trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(2-hidroxipirimidin-5-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (0.9 mg, 1.032 µmol, 2 % de rendimiento).

RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 8.85 - 8.66 (m, 4H), 8.55 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.81 - 7.66 (m, 2H), 7.53 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.95 (br. s., 1H), 2.74 (br. s., 1H), 2.24 (d, *J*=14.6 Hz, 2H), 1.80 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 0.89 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.50 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 670.2 $[M+H]^+$. HPLC analítica (Método B): RT = 1.39 min, pureza = 90.0%; Factor XIa Ki = 0.17 nM, Calicreína plasmática Ki = 14 nM.

Ejemplo 305

Preparación de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-

hexaen-9-ona.



305A. Preparación de (1-(5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

A una solución de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (2.9 g, 12.84 mmol) y (1-(5-bromopiridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (3.0 g, 9.17 mmol) en tolueno (38.8 ml) se agregaron KOAc (2.70 g, 27.5 mmol) y aducto de Pd (dppf) Cl_2 CH_2Cl_2 (0.599 g, 0.733 mmol). La reacción se purgó con Ar durante 10 min y luego se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y luego se filtró a través de CELITE®. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. MS (ESI) *m/z:* 293 $(M-C_6H_{10}+H)^+$.

305B. Preparación de (1-(3'-amino-[3,4'-bipiridin]-5-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

(1-(5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-3-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (1.5 g, 4.16 mmol), 4-bromopiridin-3-amina (0.72 g, 4.16 mmol), $NaHCO_3$ 4 M (3.12 ml, 12.49 mmol) se agregaron a dioxano (5 ml) y se

purgaron con Ar. Después de 15 min, se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0.241 g, 0.208 mmol), y la mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100ml) y se extrajo con EtOAc (2x50ml), se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para obtener un aceite negro y se usó en la siguiente reacción. MS (ESI) m/z: 341.2 (M+H)+.

305C. Preparación de ((S)-1-(3'-((R)-2-metilbut-3-enamido)-[3,4'-bipiridin]-5-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo.

Ácido (R)-2-metilbut-3-enoico (0.576 g, 5.76 mmol), (1-(3'-amino-[3,4'-bipiridin]-5-il)but-3-en-1-il)carbamato de (S)-terc-butilo (1.4 g, 4.11 mmol), piridina (0.998 ml, 12.34 mmol) en EtOAc (43.8 ml) se enfriaron a 0°C. Se agregó T3P® (50% en peso en EtOAc) (5.23 g, 8.23 mmol), y la solución alcanzó gradualmente temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal usando EtOAc y MeOH como eluyentes para obtener ((S)-1-(3'-((R)-2-metilbut-3-enamido)-[3,4'-bipiridin]-5-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (747 mg, 43%) como un aceite marrón. MS (ESI) m/z: 423.2 (M+H)+. RMN-^{1}H (500MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (br. s., 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 - 8.47 (m, 2H), 7.62 (br. s., 1H), 7.44 (br. s., 1H), 7.20 (d, J=4.1 Hz, 1H), 5.86 - 5.76 (m, 1H), 5.75 - 5.65 (m, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 3H), 3.71 (d, J=11.0 Hz, 3H), 3.09 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.66 - 2.46 (m, 2H), 1.44 - 1.39

(m, 9H), 1.28 (d, J=7.2 Hz, 3H).

305D. Preparación de N-[(10R,11E,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo.

((S)-1-(3'-((R)-2-metilbut-3-enamido)-[3,4'-bipiridin]-5-il)but-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (0.747 g, 1.768 mmol) y pTsOH (0.689 g, 3.62 mmol) se agregaron a EtOAc (1040 ml) y se calentó a 60 °C mientras se purgaba con Ar. Después de 1 h, se agregó catalizador de Grubbs de segunda generación (0.600 g, 0.707 mmol), y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal DCM y MeOH como eluyentes para obtener N-[(10R,11E,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.180 g, 25.8 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS (ESI) m/z: 395.2 (M+H)+.

305E. Preparación de N-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo

Se agregó PtO_2 (10.36 mg, 0.046 mmol) a una solución de

N-[(10R,11E,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,11,15,17-heptaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.180 g, 0.456 mmol) en EtOH (20 ml) y se sometió a una atmósfera de H_2 (55 psi(3.86kg/cm^2)). Después de 3 h, la suspensión se filtró a través de un tapón de CELITE®, y el filtrado se concentró y se usó en la siguiente reacción. MS (ESI) m/z: 397.2 (M+H)+.

305F. Preparación de (10R,14S)-14-amino-10-metil-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona.

Se agregó TFA (0.70 ml, 9.08 mmol) a una solución en agitación de N-[(10R,14S)-10-metil-9-oxo-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-14-il]carbamato de *terc*-butilo (0.180 g, 0.454 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se dividió en EtOAc y $NaHCO_3$ saturada. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener (10R,14S)-14-amino-10-metil-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona (0.037 g, 27.5%) como una película marrón. MS (ESI) m/z: 297.2 (M+H)+.

305G. Preparación de *bis*-trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-

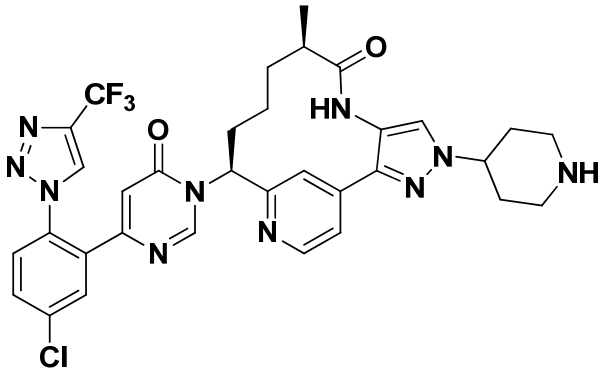
il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona

Bis-trifluoroacetato de (10R,14S)-14-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-10-metil-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2,4,6,15,17-hexaen-9-ona se preparó (5.2 mg, 11%) de manera similar al Ejemplo 56 usando (10R,14S)-14-amino-10-metil-5,8,17-triazatriciclo[13.3.1.$0^{2,7}$]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-ona y 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol, preparado como se describió en el Intermediario 15. MS (ESI) m/z: 621.2 (M+H)+. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (s, 1H), 9.19 - 9.13 (m, 1H), 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.41 - 8.38 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.64 (d, J=4.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.51 (d, J=12.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 1H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.95 - 0.85 (m, 3H). HPLC analítica (Método A): RT = 6.96 min, pureza = 93%; Factor XIa Ki = 0.17 nM, Calicreína plasmática Ki = 25 nM.

Ejemplo 306

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piperidin-4-il)-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona

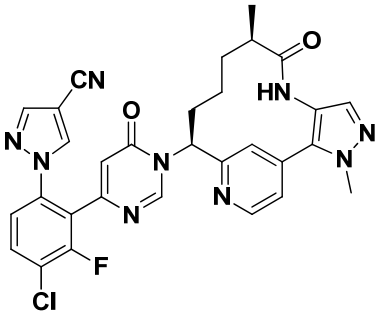


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Ejemplo 101, (0.020 g, 0.035 mmol), 4-iodopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (11 mg, 0.035 mmol), Cs_2CO_3 (0.023 g, 0.069 mmol) y DMF (2 ml) se agregaron a un vial con un tapón superior de teflón sellado. La mezcla se calentó a 100 °C durante 12 h, en cuyo momento se enfrió a temperatura ambiente, y se agregaron DCM (2 ml) y TFA (1 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción luego se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(piperidin-4-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (3 mg, 14%). MS (ESI) *m/z*: 659.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz,

DMSO-d_6) δ 9.42 - 9.30 (m, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.60 - 8.50 (m, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.05 - 5.85 (m, 1H), 4.64 - 4.45 (m, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 0.93 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.70 - 0.49 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1.31 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 700 nM.

Ejemplo 307

Preparación de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

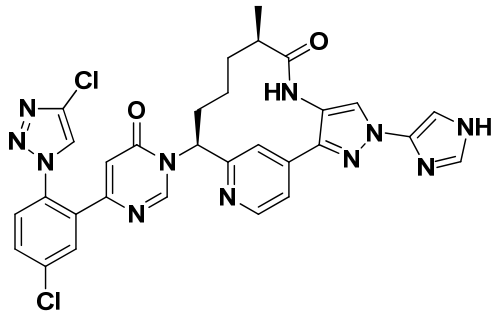


Trifluoroacetato de 1-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}-3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo. (2 mg, 43 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 56, reemplazando 6-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}pirimidin-4-ol

por 1-(4-cloro-3-fluoro-2-(6-hidroxipirimidin- 4-il)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (2 mg, 6.34 µmol), preparado como se describió en el Ejemplo 238C. MS(ESI) ***m/z***: 598.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.93 - 8.67 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (dd, ***J***=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.00 (dd, ***J***=12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.71 (td, ***J***=6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 1.96 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.01 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.71 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.58 min, pureza = 97.1 %; Factor XIa Ki = 2 nM, Calicreína plasmática Ki = 1,500 nM.

Ejemplo 308

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(1H-imidazol-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.

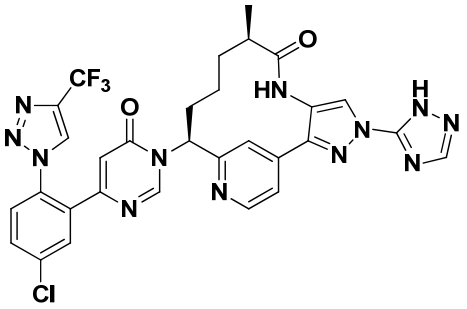


Trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(1H-imidazol-4-il)-9-metil-3,4,7,15-

tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 4-iodo-1-tritil-1H-imidazol (18.9 mg, 0.043 mmol), y luego mediante desprotección usando 50% de TFA en DCM y Et_3SiH como secuestrante para obtener trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(1H-imidazol-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (3.3 mg, 3.5 µmol, 7 % de rendimiento). RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.69 - 8.62 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 - 7.90 (m, 3H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (br. s., 1H), 6.41 (s, 1H), 6.11 (d, ***J***=9.2 Hz, 1H), 2.88 (d, ***J***=12.1 Hz, 1H), 2.31 (d, ***J***=12.3 Hz, 2H), 2.09 (d, ***J***=12.8 Hz, 1H), 1.74 (br. s., 1H), 1.59 (br. s., 1H), 1.11 (d, ***J***=6.8 Hz, 3H), 0.92 (br. s., 1H). MS(ESI) ***m/z***: 642.2 $[M+H]^+$. HPLC analítica (Método A): RT = 5.74 min, pureza = 80.0%; Factor XIa Ki = 1.9 nM, Calicreína plasmática Ki = 180 nM.

Ejemplo 309

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona

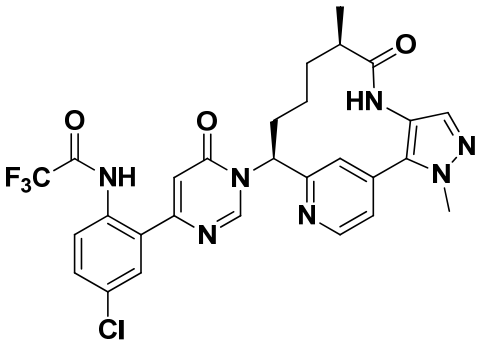


(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-4-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (9 mg, 33 %) como un polvo marrón claro se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 5-iodo-1H-1,2,4-triazol. MS (ESI) *m/z*: 643.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.58 - 8.48 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.18 - 6.04 (m, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.38 - 2.22 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 1H), 1.10 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.91 (d, *J*=11.8 Hz, 2H). HPLC analítica

(Método A): RT = 6.27 min, pureza = 95%; Factor XIa Ki = 3 nM, Calicreína plasmática Ki = 220 nM.

Ejemplo 310

Preparación de N-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida.



310A. Preparación de N-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

Se agregó TEA (0.71 ml, 5.09 mmol) a una solución de 4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)anilina (1 g, 4.24 mmol), preparada como se describió en el Intermediario 8A, y TFAA (0.72 ml, 5.09 mmol) en DCM (25 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Un sólido amarillo se obtuvo como N-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1.4 g, 99 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 332.0 $(M+H)^+$.

310B. Preparación de N-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

Una solución amarilla transparente de N-(4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1.4 g, 4.22 mmol) en HOAc (10 ml) y 48% de HBr acuoso (2.39 ml, 21.10 mmol) se calentaron a 60 °C durante 3 h, luego se enfriaron a temperatura ambiente, y la reacción se concentró. Se agregó EtOAc (~400 ml) al residuo, y luego $NaHCO_3$ saturado. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en DCM, y el sólido se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía de fase normal para obtener N-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.095 g, 7 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) ***m/z***: 318.0 $(M+H)^+$.

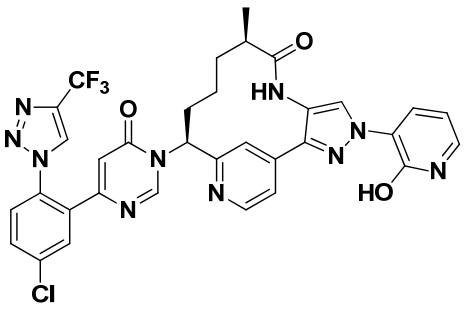
310C. Preparación de N-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida, trifluoroacetato

Trifluoroacetato de N-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.113 g, 63 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento

descrito en el Ejemplo 56, mediante el uso de N-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.095 g, 0.301 mmol). MS (ESI) *m/z*: 600.0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.37 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.89 (br. s., 1H), 5.95 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.58 - 1.30 (m, 2H), 0.91 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.58 - 0.39 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 9.82 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 1.7 nM, Calicreína plasmática Ki = 180 nM.

Ejemplo 311

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-hidroxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.



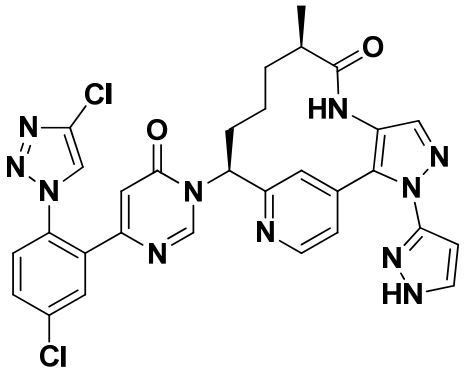
(9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-

metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona, preparada como se describió en el Ejemplo 319, (0.02 g, 0.027 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y HCl conc. (500 µl, 6.00 mmol) y se calentó a 70 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la solución se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-hidroxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (15 mg, 64%). MS (ESI) ***m/z***: 703.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (d, ***J***=5.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, ***J***=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.48 (dd, ***J***=6.6, 1.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, ***J***=7.4, 6.3 Hz, 1H), 6.48 (d, ***J***=0.6 Hz, 1H), 6.16 - 6.04 (m, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.10 (d, ***J***=6.9 Hz, 3H), 0.99 - 0.85 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 7.36 min, pureza = 97.6%; Factor XIa Ki = 19 nM, Calicreína plasmática Ki = 800 nM.

Ejemplo 312

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-

metil-3-(1H-pirazol-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

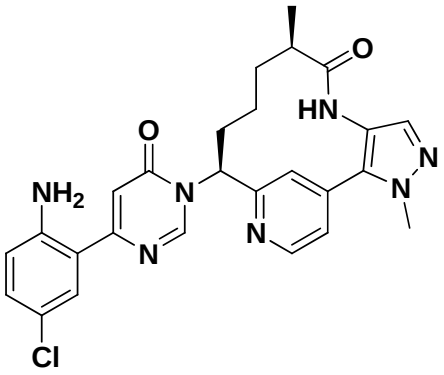


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-9-metil-3-(1H-pirazol-3-il)-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 3-iodo-1-tritil-1H-pirazol (18.9 mg, 0.043 mmol), y luego mediante desprotección usando 50% de TFA en DCM y Et_3SiH como secuestrante para obtener (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-4-(1H-imidazol-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona; trifluoroacetato (5.3 mg, 3.5 µmol, 7 % de rendimiento). RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (br. s., 2H), 7.78 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m,

1H), 7.53 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.24 - 6.96 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 5.80 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 2.29 (br. s., 1H), 1.92 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 1.79 (br. s., 1H), 1.48 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 1.30 (br. s., 1H), 1.14 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.97 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 642.3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (Método B): RT = 1.48 min, pureza = 99.0%; Factor XIa Ki = 28 nM, Calicreína plasmática Ki = 720 nM.

Ejemplo 313

Preparación de (9R,13S)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

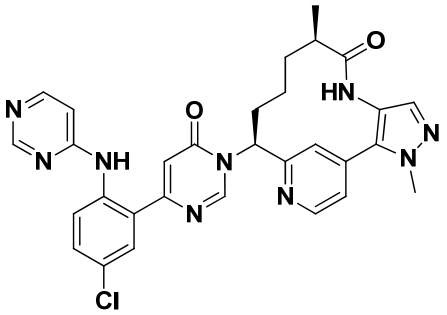


A la solución de N-(4-cloro-2-{1-[(9*R*,13*S*)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0.111 g, 0.185 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 310, en MeOH (2 ml) se agregó HCl 1.25 M en MeOH (0.5 ml, 0.625 mmol). Después de agitar a 75 °C durante 1 h, la reacción se enfrió a

temperatura ambiente, se concentró y liofilizó durante la noche para obtener clorhidrato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.1 g, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo. De este material, se purificaron 10 mg mediante cromatografía de fase inversa para obtener trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona. MS (ESI) *m/z*: 504.4 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.89 (br. s., 1H), 8.63 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.04 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.95 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.59 - 1.34 (m, 2H), 0.92 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 0.69 - 0.54 (m, 1H). HPLC analítica (Método B): RT = 1.45 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 57 nM, Calicreína plasmática Ki = 2.400 nM.

Ejemplo 314

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[(pirimidin-4-il)amino]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona

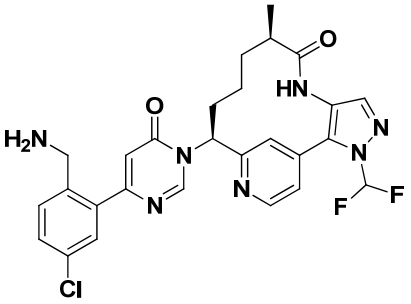


Una mezcla de clorhidrato de (9*R*,13*S*)-13-[4-(2-amino-5-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il]-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.01 g, 0.017 mmol), clorhidrato de 4-bromopirimidina (6.78 mg, 0.035 mmol), preparada como se describió en el Ejemplo 313, en EtOH (1 ml) se sometió a un microondas a 150 °C durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa produjo (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[(pirimidin-4-il)amino]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona, trifluoroacetato (6.3 mg, 45 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z*: 582.2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.61 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H),

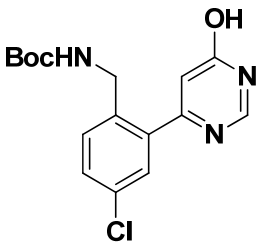
8.15 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 6.85 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.89 (d, *J*=12.9 Hz, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.56 - 1.34 (m, 2H), 0.92 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.71 - 0.56 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1.16 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 6,000 nM.

Ejemplo 315

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[2-(aminometil)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona



315A. Preparación de 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo



En un vial para microondas, se colocó 2-bromo-4-

clorobencilcarbamato de *terc*-butilo (0.78 g, 2.43 mmol) y se disolvió en dioxano (10 ml), y la solución se purgó con Ar durante 0.5 h. A esta solución luego se agregó 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.93 g, 3.64 mmol), y luego KOAc (0.64 g, 6.56 mmol) y aducto de Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2 (0.06 g, 0.07 mmol), y la reacción se selló. El vial para microondas se calentó a 80 °C durante la noche. La LCMS confirmó la formación de boronato/ácido borónico deseado, y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A esto se agregó clorometoxipirimidina (0.351 g, 2.43 mmol), y luego se agregó Na_2CO_3 acuoso 2 M (3.04 ml), y la mezcla de reacción se purgó con Ar durante 0.5 h, y luego se agregó aducto de Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2 (0.06 g, 0.07 mmol), y la reacción se selló nuevamente. La reacción se calentó a 120 °C durante 1 h luego se enfrió a temperatura ambiente, y la reacción se inactivó con agua (100 ml). Los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2x200ml), se secaron y se evaporaron hasta obtener un aceite negruzco. La purificación mediante una columna Isco de gel de sílice de 40g y la elución con Hex:EtOAc produjeron un producto crudo como una masa oleosa. LCMS m/z = 350.08 $(M+H)^+$.

315B. Preparación de 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo

4-cloro-2-(6-metoxipirimidin-4-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo se colocó en un vial pequeño, y a esto se agregó

AcOH (1 ml), y luego HBr acuoso al 48% (0.1 ml), se selló y se calentó a 80 °C durante 1 h. La LCMS confirmó el pico del producto y una masa de 336 (M+H)+. La solución se enfrió y se concentró en un flujo de N_2 para obtener una masa oleosa, y se agregó dioxano (3 ml) en cuyo momento el sólido se precipitó. La solución se decantó, y el residuo se disolvió en DMF (3 ml) y se transfirió a la solución de dioxano (2 ml). A esto se agregó Boc_2O (0.1 g), y luego TEA (2 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A esta solución se agregó solución de NaOH (1N, 5 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x50ml). La capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite marrón oscuro. La purificación mediante HPLC preparativa usando gradiente de MeOH/agua/TFA produjo 4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)bencilcarbamato de *terc*-butilo (0.05 g). RMN-^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 - 8.32 (m, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 3H), 6.76 - 6.67 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.44 (s, 9H). MS m/z = 236.1 $(M+H)^+$.

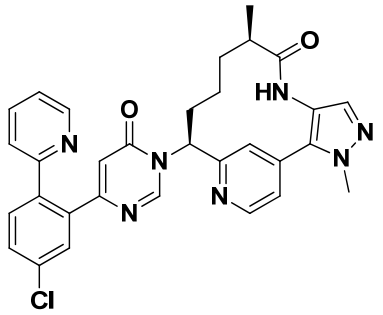
315C. Preparación de (9R,13S)-13-{4-[2-(aminometil)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

pentaen-8-ona

(9R,13S)-13-{4-[2-(Aminometil)-5-clorofenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 42 % de rendimiento) se preparó como un sólido, mediante el acoplamiento de N-{[4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il)fenil]metil}carbamato (0.005 g, 0.015 mmol) y (9R,13S)-13-amino-3-(difluorometil)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2(6), 4, 14, 16-pentaen-8-ona (0.005 g, 0.015 mmol) usando la metodología de acoplamiento de HATU y DBU descrito en el Ejemplo 56. MS m/z = 554.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d6) δ 9.53 - 9.43 (m, 1H), 9.11 - 9.04 (m, 1H), 8.82 - 8.71 (m, 1H), 8.42 - 8.23 (m, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.37 - 7.01 (m, 2H), 6.84 - 6.74 (m, 1H), 6.08 - 5.91 (m, 1H), 4.19 - 3.94 (m, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.13 - 1.86 (m, 2H), 1.57 - 1.30 (m, 2H), 0.97 - 0.74 (d 3H), 0.53 - 0.27 (m, 1H). HPLC analítica (Método B) RT = 1.17 min, pureza = 96%: Factor XIa Ki = 43 nM, Calicreína plasmática Ki = 4.900 nM.

Ejemplo 316

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(piridin-2-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

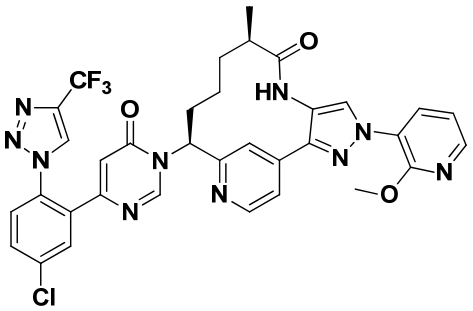


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-cloro-2-(piridin-2-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (13.3 mg, 51 % de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 303, reemplazando 4-(tributilestannil)piridazina por 2-(tributilestannil)piridina (17.96 mg, 0.049 mmol), y el tiempo de reacción fue de 2 h a 45 °C y luego 6 h a 90 °C. MS (ESI) *m/z*: 566.15 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.72 (br. s., 1H), 8.67 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 8.52 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.82 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 3H), 7.56 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m,

1H), 1.37 - 1.26 (m, 1H), 0.87 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.52 - 0.33 (m, 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1.12 min, 100% de pureza; Factor XIa Ki = 350 nM.

Ejemplo 317

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.

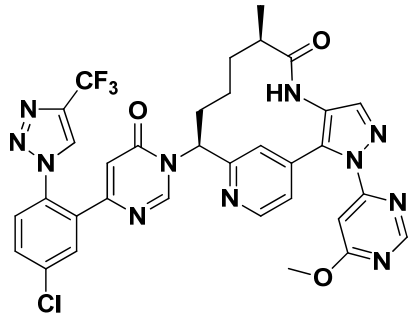


(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 3-iodo-2-metoxipiridina (39 mg, 0.164 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.05 g, 0.082 mmol), como se describió en el

Ejemplo 196, para obtener trifluoroacetato de (9***R***,13***S***)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1***H***-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-metoxipiridin-3-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (49 mg, 71% de rendimiento) como un sólido verde claro. MS (ESI) ***m/z***: 717.5 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 9.24 (d, ***J***=0.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, ***J***=5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (dd, ***J***=4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, ***J***=7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, ***J***=2.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.58 (dd, ***J***=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, ***J***=7.7, 4.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.10 - 5.95 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 1H), 0.95 (d, ***J***=7.2 Hz, 3H), 0.69 - 0.45 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT = 10.02 min, pureza = 99.2%; Factor XIa Ki = 18 nM, Calicreína plasmática Ki = 850 nM.

Ejemplo 318

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(6-metoxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

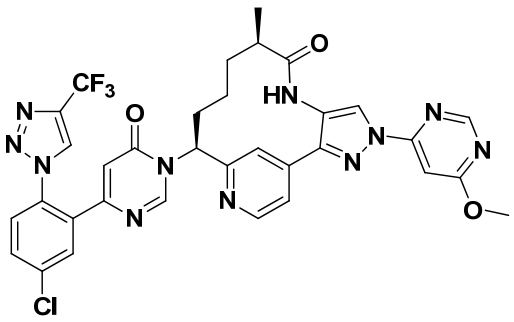


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3-(6-metoxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.83 mg, 0.908 µmol, 1% de rendimiento) como un producto secundario se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 4-iodo-6-metoxipirimidina (19.35 mg, 0.082 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (50 mg, 0.082 mmol), como se describió en el Ejemplo 196. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.59

(s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 2H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.93 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.46 (br. s., 2H), 1.34 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.24 (s, 1H). MS(ESI) *m/z*: 718.3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (Método A): RT = 9.47 min, pureza = 91.0%; Factor XIa Ki = 280 nM, Calicreína plasmática Ki = 5.200 nM.

Ejemplo 319

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.

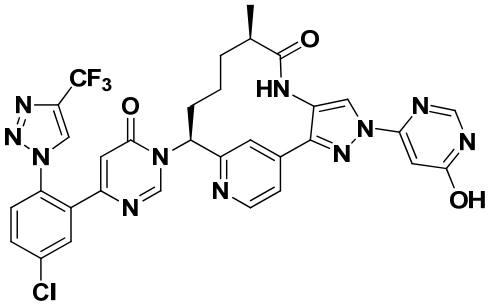


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-metoxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$] octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (5.5 mg, 6.28 µmol, 7% de rendimiento) como un producto primario se preparó de manera

similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 4-iodo-6-metoxipirimidina (19.35 mg, 0.082 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (50 mg, 0.082 mmol), como se describió en el Ejemplo 196. RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.86 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.79 - 8.73 (m, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.67 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.43 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 6.49 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.15 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.88 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 2.30 (t, *J*=12.7 Hz, 2H), 2.06 (t, *J*=11.8 Hz, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.60 (br. s., 1H), 1.10 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.84 (br. s., 1H). MS (ESI) *m/z*: 718.3 $[M+H]^+$. HPLC analítica (Método A): RT = 9.90 min, pureza = 95.0%; Factor XIa Ki = 4 nM, Calicreína plasmática Ki = 100 nM.

Ejemplo 320

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-hidroxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.

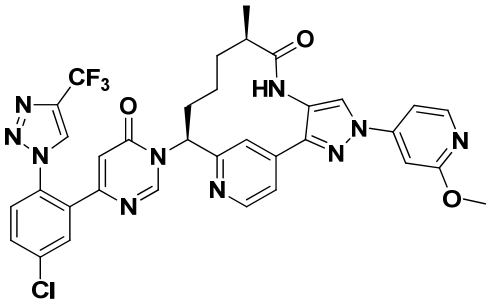


Trifluoroacetato de (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(6-hidroxipirimidin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (5.4 mg, 6.47 µmol, 26% de rendimiento) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 296. RMN-^{1}H (400MHz,CD_3OD) δ 8.85 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.00 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.17 - 6.09 (m, 1H), 2.86 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.81 - 1.53 (m, 3H), 1.09 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.86 (br. s., 1H). MS(ESI) *m/z*: 704.5 $[M+H]^+$. HPLC analítica (Método A): RT =

7.47 min, pureza = 98.0%; Factor XIa Ki = 0.2 nM, Calicreína plasmática Ki = 39 nM.

Ejemplo 321

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona.



(9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-4-(2-metoxipiridin-4-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-ona (4 mg, 6%) se preparó de manera similar al procedimiento descrito en el Ejemplo 216, mediante el uso de 4-iodo-2-metoxipiridina (39 mg, 0.164 mmol) y (9*R*,13*S*)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-9-metil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona (0.05 g, 0.082 mmol), como se describió en el Ejemplo 196. MS (ESI) *m/z*: 717.1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-

d_6) δ 9.60 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 8.31 (d, ***J***=5.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.62 (dd, ***J***=18.3, 4.9 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.03 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.46 - 3.27 (m, 2H), 2.81 (br. s., 1H), 2.27 (d, ***J***=18.9 Hz, 2H), 1.85 (br. s., 1H), 1.57 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 0.95 (d, ***J***=6.4 Hz, 3H), 0.54 (br. s., 1H). HPLC analítica (Método C): RT = 1.81 min, pureza = 100%; Factor XIa Ki = 0.6 nM, Calicreína plasmática Ki = 17 nM.

Preparación de los Ejemplos 322 a 352

Los siguientes compuestos se produjeron de manera paralela usando el siguiente procedimiento: los reactivos se pesaron en un vial BIOTAGE® de 0.5 – 2 ml para microondas. Las soluciones de reserva se produjeron durante la adición de reactivo: Se disolvieron 472.9 mg de núcleo en 18.6 ml de 1,4-dioxano (0.04M). Se disolvieron 265.7 mg de carbonato de potasio en 6.2 ml de agua 0.3 M). A cada vial para microondas que contenía reactivo se agregó Si-DPP-Pd (12.40 mg, 3.72 µmol) mediante ArgoScoop, 0.600 ml de solución de núcleo, y 0.200 ml de solución de carbonato de potasio. Se inactivaron las reacciones para que se ejecuten en el microondas BIOTAGE® Initiator (400 W) durante 30 min a 120° C con 10 segundos de agitación previa y usando un tiempo de retención fijo.

Después de que se completó la ejecución en microondas, las mezclas de reacción se concentraron, luego se volvieron a

disolver en 1.8 ml de DMF y se filtraron a través de un filtro de jeringa de 45 µM. Las soluciones transparentes resultantes se purificaron mediante LC/MS preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo: agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Gradiente: 40-80% de B durante 10 minutos, luego una retención de 5 minutos a 100% de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. **El gradiente varió durante cada reacción según la polaridad del compuesto.

La pureza del compuesto se asignó en función de los siguientes Métodos.

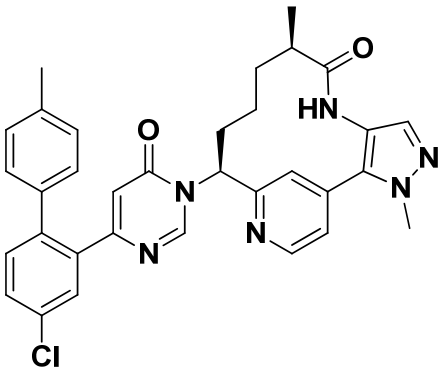
Método A: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0.75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Método B: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, partículas de 1.7 µm; Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido trifluoroacético; Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 0.1% de ácido

trifluoroacético; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100% de B durante 3 minutos, luego una retención de 0.75 minutos a 100% de B; Flujo: 1.11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo 322

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-metilfenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

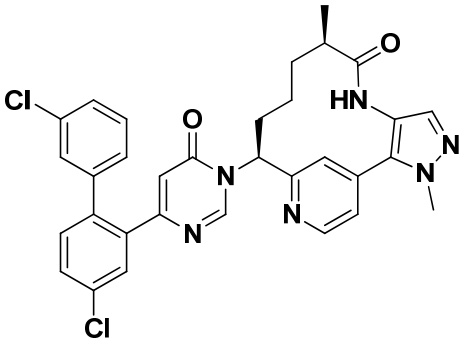


MS (ESI) m/z: 579.1 (M+H)+. RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.62 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.61 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, ***J***=8.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 4H), 5.99 (s, 1H), 5.79 (d, ***J***=10.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 4H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.80 - 1.72 (m, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 0.81 (d, ***J***=6.7 Hz, 3H), 0.41 - 0.26 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT =2.02 min, pureza =98.7%; Factor XIa Ki = 180 nM.

Ejemplo 323

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3-

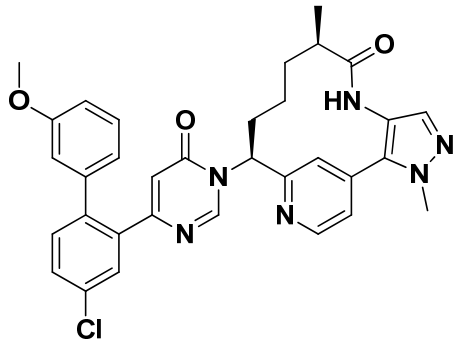
clorofenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



MS (ESI) m/z: 599.1 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 7.63 (d, ***J***=2.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (dd, ***J***=5.2, 0.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, ***J***=7.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.79 (d, ***J***=11.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 0.81 (d, ***J***=6.7 Hz, 3H), 0.43 - 0.29 (m, 1H). HPLC analítica (Método A): RT =2.03 min, pureza =94.8%; Factor XIa Ki = 7.500 nM.

Ejemplo 324

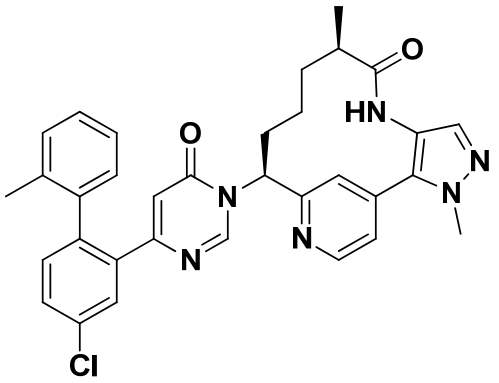
Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3-metoxifenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



MS (ESI) m/z: 595.1 (M+H)+. ; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.61 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.61 (d, ***J***=2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.18 (t, ***J***=7.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, ***J***=8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.73 (d, ***J***=7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.78 (d, ***J***=10.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 0.81 (d, ***J***=6.7 Hz, 3H), 0.43 - 0.29 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.91 min, pureza =97.5%; Factor XIa Ki = 550 nM.

Ejemplo 325

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(2-metilfenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

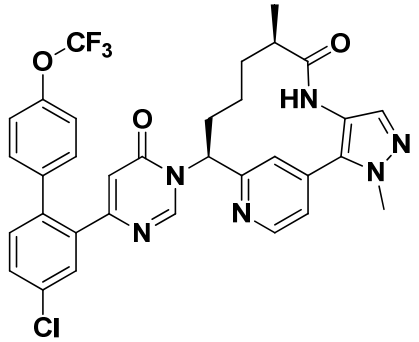


MS (ESI) m/z: 579.1 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.68 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 5.85 - 5.78 (m, 2H), 4.00 (d, ***J***=3.1 Hz, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.95 (d, ***J***=12.8 Hz, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 0.87 (d, ***J***=6.7 Hz, 3H), 0.46 - 0.31 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =2.05 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 3.900.

Ejemplo 326

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

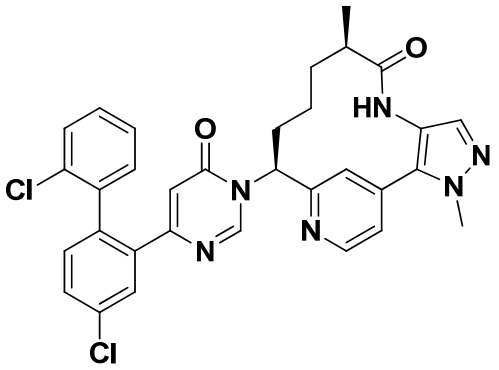
pentaen-8-ona.



MS (ESI) m/z: 649 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.66 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 7.71 (d, ***J***=2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.59 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 6.22 (s, 1H), 5.88 (d, ***J***=10.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.48 - 0.34 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =2.14 min, pureza =100%.; Factor XIa Ki = 640.

Ejemplo 327

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(2-clorofenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

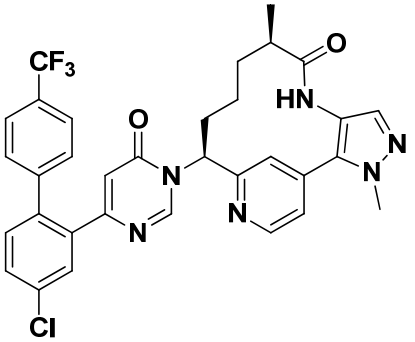


MS (ESI) m/z: 599 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.89 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.70 - 8.66 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 4H), 5.93, 5.91 (2s, 1H), 5.84 (d, *J*=11.0 Hz, 1H), 4.01, 4.00 (2s, 3H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 0.87 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.45 - 0.31 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =2.01 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 3.300 nM.

Ejemplo 329

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(trifluorometil)fenil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

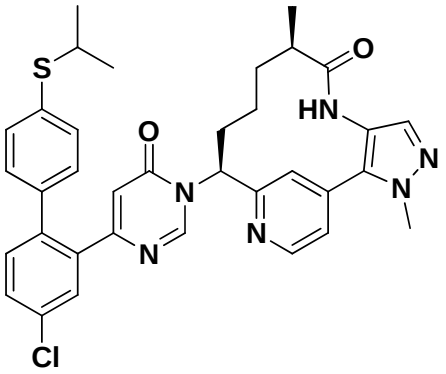
pentaen-8-ona.



MS (ESI) m/z: 633.1 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.64 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 7.74 (d, ***J***=2.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 4H), 7.59 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 5.88 (d, ***J***=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, ***J***=6.7 Hz, 3H), 0.48 - 0.32 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =2.09 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 380 nM.

Ejemplo 330

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

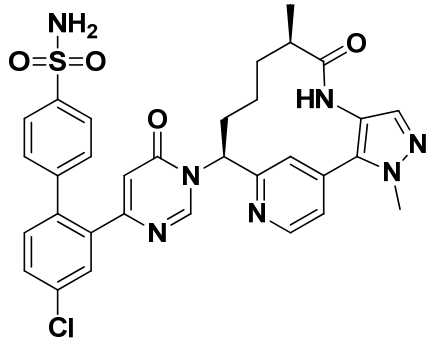


MS (ESI) m/z: 639.1 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, ***J***=2.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.25 (d, ***J***=7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, ***J***=8.2 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.82 (d, ***J***=9.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.18 (dd, ***J***=6.6, 2.0 Hz, 6H), 0.83 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.42 - 0.28 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =2.25 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 400 nM.

Ejemplo 331

Preparación de 4-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-

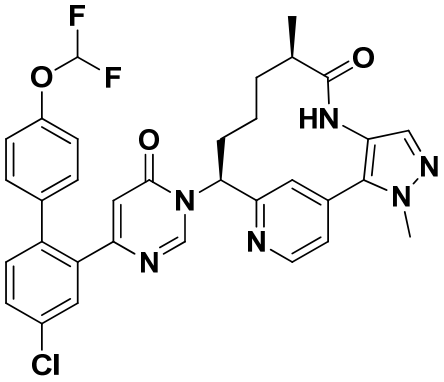
4-il}fenil)bencen-1-sulfonamida.



MS (ESI) m/z: 644 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.69 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.78 (d, ***J***=8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, ***J***=2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.58 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 6H), 6.25 (s, 1H), 5.89 (d, ***J***=10.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, ***J***=6.7 Hz, 3H), 0.48 - 0.33 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.54 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 130 nM.

Ejemplo 332

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[4-(difluorometoxi)fenil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

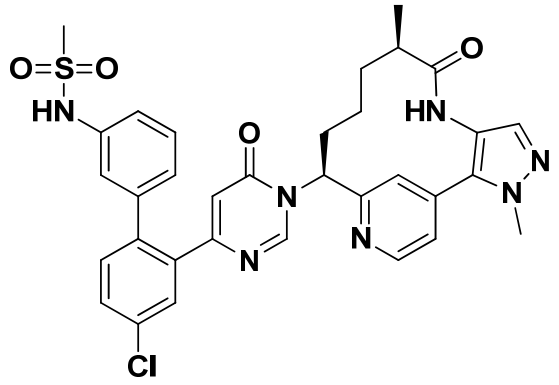


MS (ESI) m/z: 631 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 3H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.88 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.48 - 0.33 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.97 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 180 nM.

Ejemplo 333

Preparación de N-[3-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-

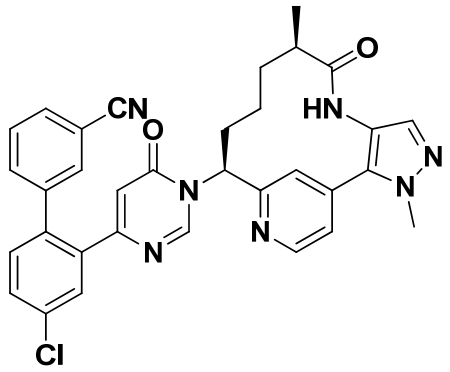
4-il}fenil)fenil]metansulfonamida.



MS (ESI) m/z: 658 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.69 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 3H), 7.58 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.16 (dd, ***J***=8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (d, ***J***=7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.86 (d, ***J***=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 0.89 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.49 - 0.35 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.68 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 1,200 nM.

Ejemplo 334

Preparación de 3-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)benzonitrilo.

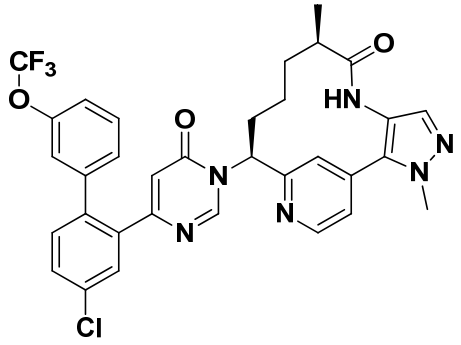


MS (ESI) m/z: 590.3 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=5.3, 2.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.50 - 0.36 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.8 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 1.600 nM.

Ejemplo 335

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-

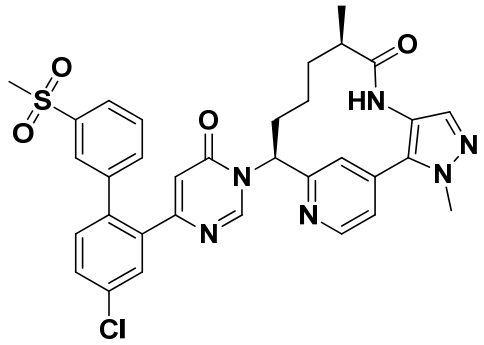
pentaen-8-ona.



MS (ESI) m/z: 649 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, ***J***=2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.58 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.52 (dt, ***J***=8.1, 3.9 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (d, ***J***=7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, ***J***=8.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.88 (d, ***J***=10.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 0.88 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.49 - 0.36 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =2.13 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 3.700 nM.

Ejemplo 336

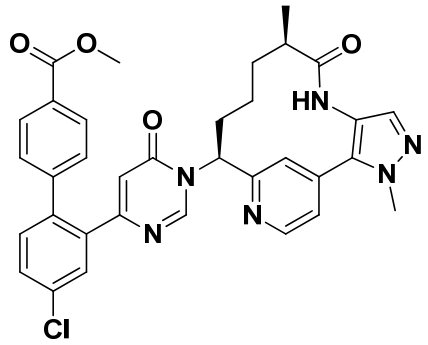
Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3-metansulfonilfenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



MS (ESI) m/z: 643 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.24, 9.21 (s, 1H), 9.02, 8.79 (2s, 1H), 8.71 - 8.63 (m, *J*=14.0, 4.9 Hz, 1H), 8.17 - 7.43 (m, 9H), 7.07, 6.32 (2s, 1H), 5.99 - 5.78 (m, 1H), 4.01 (d, *J*=1.8 Hz, 3H), 3.91, 3.11 (2s, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.41 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.75 (m, 1H), 1.54 - 1.26 (m, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 3H), 0.55 - 0.35 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.65 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 1.200 nM.

Ejemplo 337

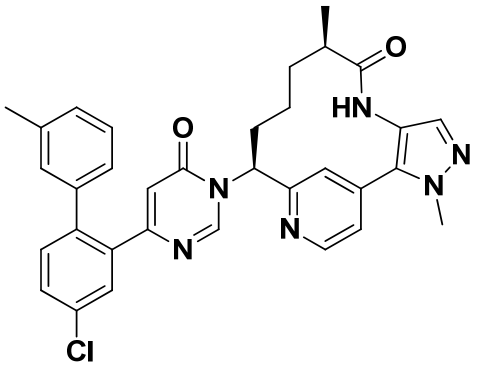
Preparación de 4-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)benzoato de metilo.



MS (ESI) m/z: 623.1 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 7.84 (d, ***J***=8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, ***J***=2.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.51 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.31 (d, ***J***=8.2 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.82 - 5.75 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.44 - 1.19 (m, 2H), 0.81 (d, ***J***=6.7 Hz, 3H), 0.42 - 0.25 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.91 min, pureza =98.6%; Factor XIa Ki = 750 nM.

Ejemplo 338

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(3-metilfenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

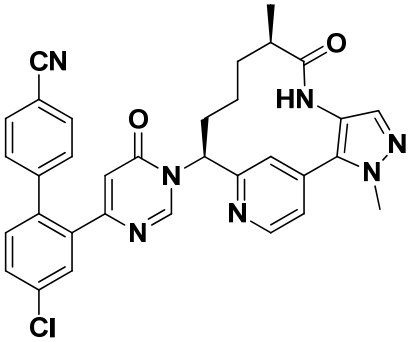


MS (ESI) m/z: 579.1 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.85 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.35 - 2.22 (m, 4H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.51 - 0.37 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =2.03 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 1,400 nM.

Ejemplo 339

Preparación de 4-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-

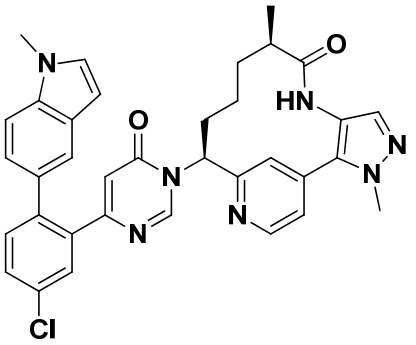
4-il}fenil)benzonitrilo.



MS (ESI) m/z: 590.1 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (d, ***J***=4.9 Hz, 1H), 7.80 (d, ***J***=8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, ***J***=2.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.59 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, ***J***=8.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (d, ***J***=8.5 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.87 (d, ***J***=10.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, ***J***=6.7 Hz, 3H), 0.49 - 0.33 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.8 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 290 nM.

Ejemplo 340

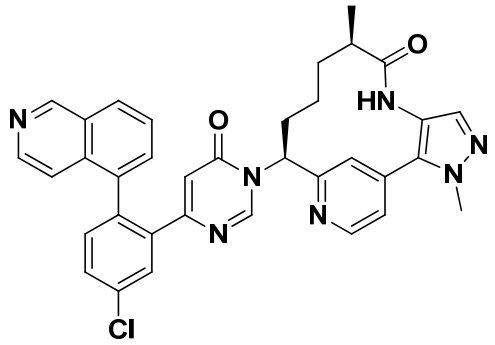
Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



MS (ESI) m/z: 618.1 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.68 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.72 (d, ***J***=2.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 3H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 6.96 (dd, ***J***=8.5, 1.2 Hz, 1H), 6.40 (d, ***J***=3.1 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.82 (d, ***J***=10.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.49 - 1.40 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 0.87 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.45 - 0.32 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =2.02 min, pureza=100%; Factor XIa Ki = 1.300 nM.

Ejemplo 341

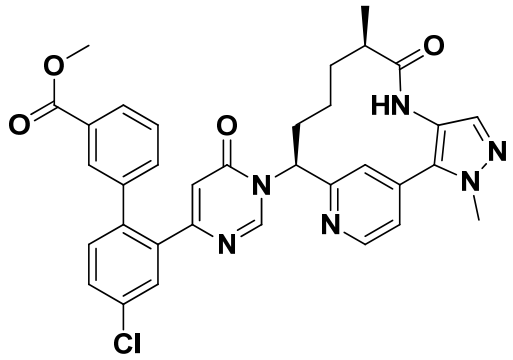
Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(isoquinolin-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



MS (ESI) m/z: 616 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.66 - 8.58 (m, 2H), 8.43 (br. s., 1H), 8.24 (t, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.90 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 3H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.48 (dd, *J*=8.2, 3.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 6.00 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 5.69 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.19 - 1.96 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 0.85 (d, *J*=5.2 Hz, 3H), 0.41 - 0.28 (m, 1H); HPLC analítica (Método B): RT =1.32 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 6.500 nM.

Ejemplo 342

Preparación de 3-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)benzoato de metilo.

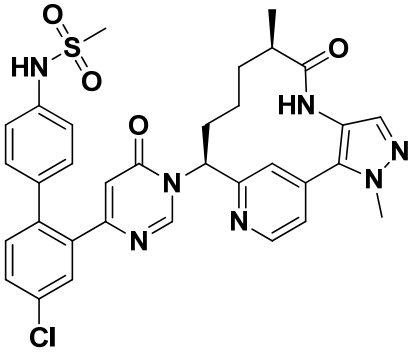


MS (ESI) m/z: 623.2 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.58 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 4H), 6.23 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.50 - 0.36 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.87 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 2.200 nM.

Ejemplo 343

Preparación de N-[4-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-

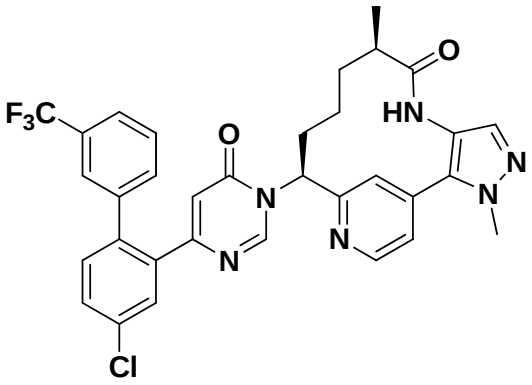
4-il}fenil)fenil]metansulfonamida.



MS (ESI) m/z: 657.9 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.70 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, ***J***=2.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.86 (d, ***J***=8.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.53 - 1.28 (m, 2H), 0.88 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.51 - 0.33 (m, 1H); HPLC analítica (Método B): RT =1.63 min, pureza =97.8%; Factor XIa Ki = 450 nM.

Ejemplo 344

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[3-(trifluorometil)fenil]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

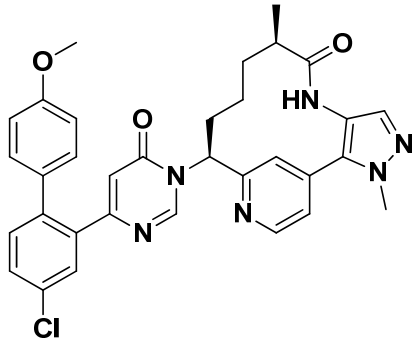


MS (ESI) m/z: 633 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 4H), 7.61 - 7.54 (m, 4H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, *J*=12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.52 - 0.38 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =2.06 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 4.800 nM.

Ejemplo 345

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-metoxifenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-

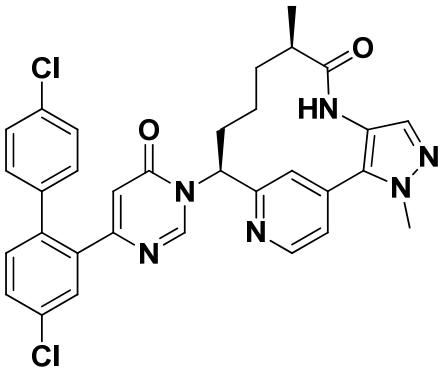
1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



MS (ESI) m/z: 595 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.69 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, ***J***=8.2 Hz, 1H), 7.15 (d, ***J***=8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, ***J***=8.9 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.87 (d, ***J***=10.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.48 - 0.35 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.89 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 350 nM.

Ejemplo 346

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(4-clorofenil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

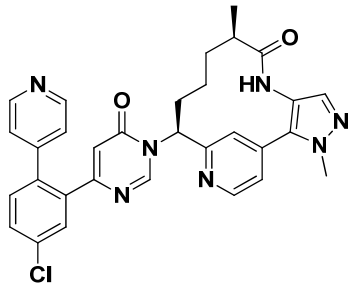


MS (ESI) m/z: 599 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.88 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.49 - 0.34 (m, 1H); HPLC analítica (Método B): RT =2 min, pureza =95.5%; Factor XIa Ki = 220 nM.

Ejemplo 347

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(piridin-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-

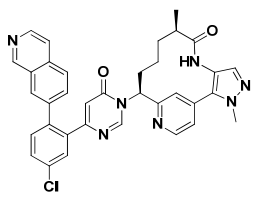
1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



MS (ESI) m/z: 566.1 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 8.55 (d, ***J***=5.8 Hz, 2H), 7.74 (d, ***J***=1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, ***J***=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 7.53 (d, ***J***=8.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (d, ***J***=5.8 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.87 (d, ***J***=10.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.88 (d, ***J***=7.0 Hz, 3H), 0.48 - 0.35 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.52 min, pureza =98.9%; Factor XIa Ki = 2,000 nM.

Ejemplo 348

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(isoquinolin-7-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

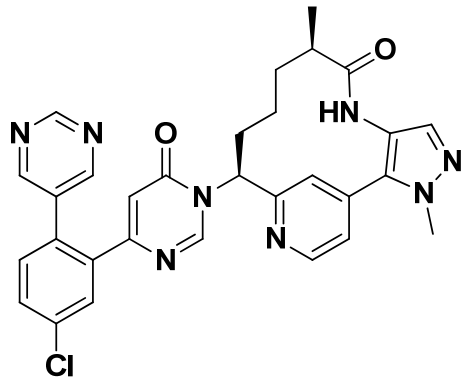


MS (ESI) m/z: 616 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.25

(d, *J*=7.3 Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.53 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.82 - 5.74 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 1H), 0.85 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.47 - 0.32 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.77 min, pureza =94.8%; Factor XIa Ki = 260 nM, Calicreína plasmática Ki = 3.600 nM.

Ejemplo 349

Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(pirimidin-5-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.

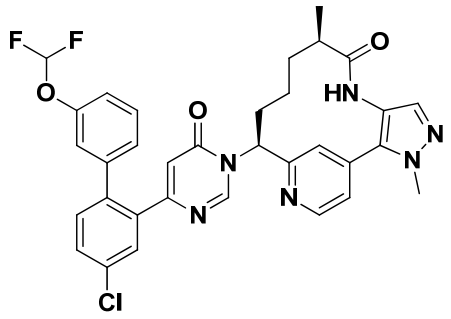


MS (ESI) m/z: 567 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.71 - 8.66 (m, 3H), 7.79 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.48

(s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.89 (d, *J*=10.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, *J*=13.7 Hz, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.89 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.48 - 0.35 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.4 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 16 nM, Calicreína plasmática Ki = 3.000 nM.

Ejemplo 350

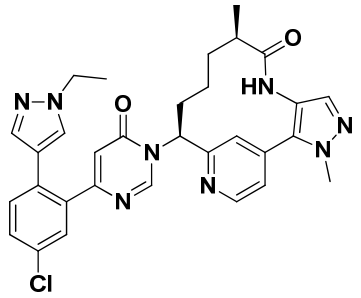
Preparación de 2-[4-(4-cloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimetil-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-il]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il}fenil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo.



MS (ESI) m/z: 631.1 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.46 (m, 6H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 7.00 (br. s., 1H), 6.20 (s, 1H), 5.89 - 5.82 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, *J*=7.0 Hz, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 0.89 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.51 - 0.37 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.99 min, pureza =96.9%; Factor XIa Ki = 600 nM.

Ejemplo 351

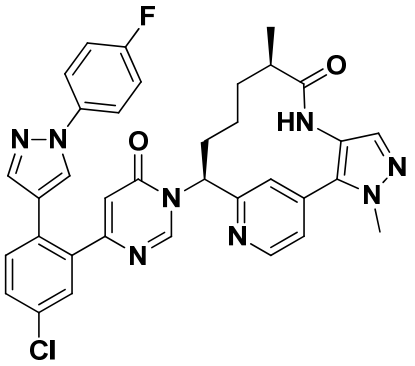
Preparación de (9R,13S)-13-{4-[5-cloro-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il}-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



MS (ESI) m/z: 583.1 (M+H)+; RMN-^{1}H (400MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.48 - 7.47 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.7, 4.3 Hz, 1H), 4.12 (q, *J*=7.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.67 - 1.43 (m, 2H), 1.37 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.01 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.79 - 0.64 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.55 min, pureza =95.5%; Factor XIa Ki = 96 nM.

Ejemplo 352

Preparación de (9R,13S)-13-(4-{5-cloro-2-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]fenil}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-1-il)-3,9-dimetil-3,4,7,15-tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-ona.



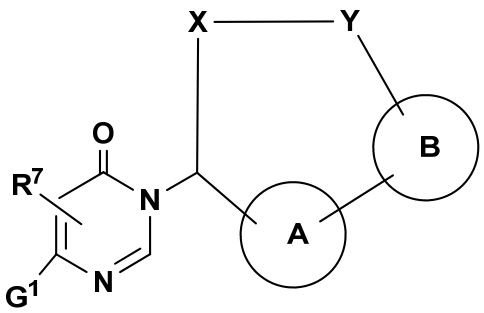
MS (ESI) m/z: 649.3 (M+H)+; RMN-^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.62 (d, ***J***=5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.83 (dd, ***J***=8.9, 4.6 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (t, ***J***=8.7 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.96 (d, ***J***=10.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 0.90 (d, ***J***=6.7 Hz, 3H), 0.51 - 0.38 (m, 1H); HPLC analítica (Método A): RT =1.99 min, pureza =100%; Factor XIa Ki = 7 nM.

Se hace constar que con relación a esta fecha el mejor método conocido para llevar a la práctica la citada invención es el que resulta claro de la descripción de la presente invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Compuesto de la Fórmula (I):



(I)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, caracterizado porque:

el anillo A se selecciona independientemente de un arilo de 6 miembros y un heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el arilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente, cuando la valencia lo permite, con uno o más R^4;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido con, cuando la valencia lo permite, uno o más R^3, o un heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{3c}, O y $S(O)_p$ y opcionalmente sustituido con, cuando la valencia lo permite, uno o más R^3;

G^1 se selecciona independientemente de C_{3-10} carbociclilo

y heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con, cuando la valencia lo permite, uno o más R^8;

X se selecciona independientemente de C_{4-8} alquileno y C_{4-8} alquenileno, en donde el alquileno y el alquenileno se sustituyen con R^1 y R^2; de manera alternativa, uno o más de los átomos de carbono del alquileno y alquenileno se pueden reemplazar por O, C=O, $S(=O)_p$, $S(=O)_pNH$, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

Y se selecciona independientemente de $-CR^{13}NH-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-S(=O)_pNH-$, NR^{15};

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, D, halógeno, haloalquilo, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), hidroxilo y alcoxi opcionalmente sustituido con R^6, y C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con R^6; opcionalmente, cuando R^1 y R^2 se unen al mismo átomo de carbono, forman juntos un grupo oxo o C_{3-6} cicloalquilo; opcionalmente, cuando R^1 y R^2 se unen a átomos de carbono adyacentes entre sí, forman juntos un enlace o un carbociclilo; opcionalmente, R^1 y R^{15} o R^2 y R^{15} juntos forma un anillo;

R^3 se selecciona independientemente de H, NO_2, =O, halógeno, haloalquilo, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), C_{2-4} alquenilo (opcionalmente sustituido con R^6), C_{2-4} alquinilo (opcionalmente sustituido con R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-$

$NR^9C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$, $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^5$, $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$, $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pR^5$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6; opcionalmente, dos grupos R^3 adyacentes en el heterociclilo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R^6;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, haloalquilo, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, NH_2, halógeno, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, $-CH_2OH$, $-C(=O)OH$, $-CH_2C(=O)OH$, $-CO_2(C_{1-4}$ alquilo), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alquilo), $-C(=O)N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo, $-S(=O)_2NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, arilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^5 se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, amino, amino

sustituido), $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6; de manera alternativa, R^5 y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R^6;

R^6 se selecciona independientemente de H, $-(CH_2)_n$-OH, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, y –O-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^7 se selecciona independientemente de H, hidroxilo, alcoxi, halógeno, amino, C_{1-3}haloalquilo, y C_{1-3} alquilo;

R^8 se selecciona independientemente de H, halógeno, $-(CH_2)_nCN$, C_{1-6} alquilo, amino, aminoalquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, carboxilo, carboxil éster, amida, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, arilamino, heteroarilamino, arilalquilcarbonilo, ariloxi, heteroariloxi, alquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfonamida $-(CH_2)_n$-arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 12 miembros, en

donde el arilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

de manera alternativa, dos grupos R^8 adyacentes se toman juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con R^{10};

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

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-O$-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), halógeno, $-(CH_2)_nCN$, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ y $C(=NOH)NH_2$;

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo opcionalmente sustituido con R^{11}, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

R^{13}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alquilo, C(=O)OH, $C(=O)O(C_{1-4}$ alquilo),

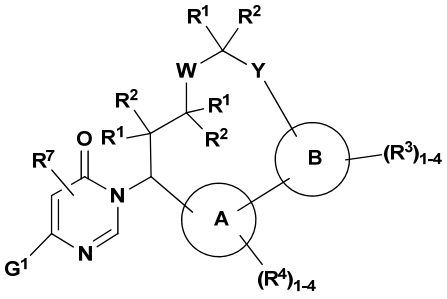
$C(=O)O(CH_2)_2O(C_{1-4}$ alquilo), $C(=O)O(C_{1-4}$ haloalquilo), $CH_2C(=O)OH$, $CH_2C(=O)O(C_{1-4}$ alquilo), $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH(C_{1-4}$ alquilo), $C(=O)N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$ y $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alcoxi);

R^{15} es H o C_1-$_6$alquilo;

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

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

2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la Fórmula (IIa):



(IIa)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de un arilo de 6 miembros y un heterociclilo de 5 a 6 miembros;

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 10 miembros o un heterociclilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{3c}, O y $S(O)_p$;

G^1 se selecciona independientemente de C_{3-6}carbociclilo y un heterociclilo de 5 a 10 miembros, en donde el carbociclilo

y heterociclilo se sustituyen con 1-4 R^8;

W se selecciona independientemente de $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

Y se selecciona independientemente de $-CR^{13}NH-$, $-NHC(=O)-$ y $-C(=O)NH-$;

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

R^3 se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ y $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, haloalquilo, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{0-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n-$heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, halógeno, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ alquilo), $-C(=O)N(C_{1-4}$ alquilo$)_2$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y un heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, arilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^5 se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo

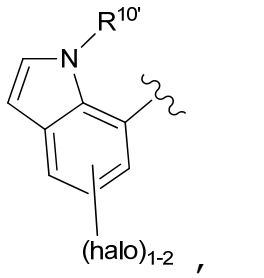
(opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, amino sustituido), C_{3-10} carbociclilo y heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

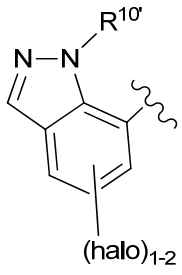
R^6 se selecciona independientemente de H, OH, =O, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

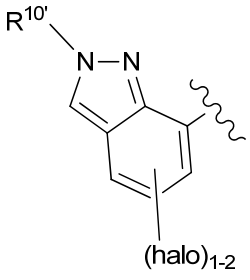
R^7 se selecciona independientemente de H, hidroxilo, halógeno, C_{1-2}haloalquilo y C_{1-2}alquilo;

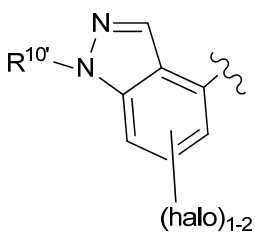
R^8 se selecciona independientemente de H, halógeno, CN, NH_2, C_{1-6} alquilo, haloalquilo, haloalquilcarbonilamino, arilamino, heteroarilamino, hidroxicarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, $-(CH_2)_n$-arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo y $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el arilo, el cicloalquilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

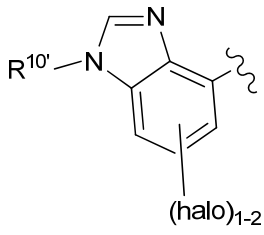
de manera alternativa, dos grupos R^8 adyacentes y G_1 forman un grupo heterocíclico fusionado seleccionado de



,


,


,


, y


;

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

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-O$-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, $-(CH_2)_nCN$, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ y $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

$R^{10'}$ se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}) y $-(CH_2)_n-O$-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11});

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

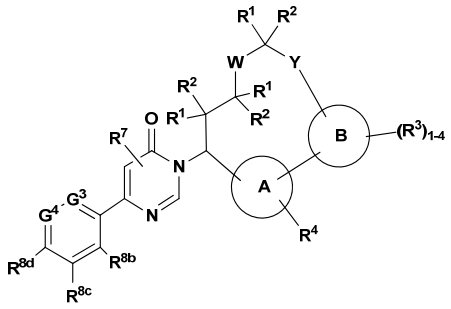
R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo opcionalmente sustituido con R^{11}, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

R^{13}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, CF_3, C(=O)OH, C(=O)O(C_{1-4} alquilo) y -C(=O)NH_2(C_{1-4} alcoxi);

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

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

3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque tiene la Fórmula (IIb):



(IIb)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

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

el anillo B es un heterociclilo de 5 a 10 miembros o un heterociclilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR^{3c}, O y

$S(O)_p$;

W se selecciona independientemente de $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

Y se selecciona independientemente de $-CH_2NH-$, $-NHC(=O)-$ y $-C(=O)NH-$;

G^3 se selecciona independientemente de N y CR^{8a};

G^4 se selecciona independientemente de N y CR^{8e};

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, D, halógeno, CF_3, C_{1-6} alquilo e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ y $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, haloalquilo, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n-$heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, CF_3, CN, $C(=O)NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, el arilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^5 se selecciona independientemente de H y C_{1-4}alquilo opcionalmente sustituido con halógeno e hidroxilo;

R^6 se selecciona independientemente de H, $-(CH_2)_n$-OH, =O, NH_2, $-(CH_2)_n$-CN, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n$-C(=O)OH, $-(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4} alquilo, $-(CH_2)_n$-OC_{1-4} alquilo, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y -O-$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^7 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CF_3 y CH_3;

R^{8a} se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, $-(CH_2)_n$CN, $-(CH_2)_n$$NH_2$, C_{1-2}alquilo, C_{1-2}haloalquilo, OH, OC_{1-2}alquilo, OC_{1-2}haloalquilo, C(=O)OH, C(=O)OC_{1-3}alquilo, C(=O)NH_2, C(=O)NHC_{1-2}haloalquilo, C(=O)NHarilalquilo, C(=O)C_{1-3}alquilo, NHC(=O)OC_{1-2}alquilo, NHC(=O)C_{1-2}haloalquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, arilo, C_{3-6} cicloalquilo y heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el arilo, el cicloalquilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo, $OCHF_2$ y OCH_3;

R^{8d} se selecciona independientemente de H, F y Cl;

R^{8e} se selecciona independientemente de H, F y Cl;

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6}

alquinilo, arilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $CONR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$ y $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo opcionalmente sustituido con R^{11}, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2; y

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

4. Compuesto de conformidad con la reivindicación 3 o un estereoisómero, un tautómero, una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, caracterizado porque:

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

el anillo B es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N y NR^{3c};

W se selecciona independientemente de $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

Y se selecciona independientemente de $-CH_2NH-$, $-NHC(=O)-$ y $-C(=O)NH-$;

G^3 es CR^{8a};

G^4 es CR^{8e};

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, D, halógeno, CF_3, C_{1-6} alquilo e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-4}alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), CN, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ y $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, haloalquilo, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{1-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n-$heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

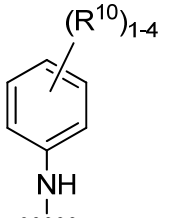
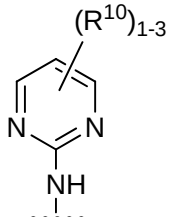
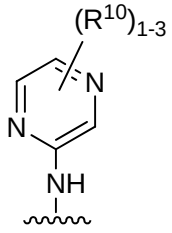
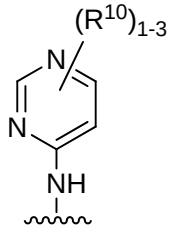
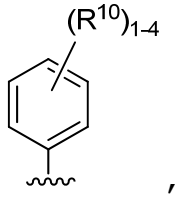
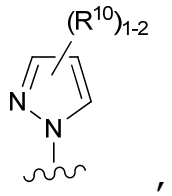
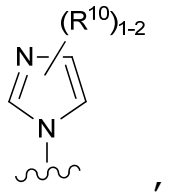
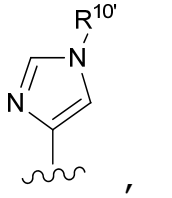
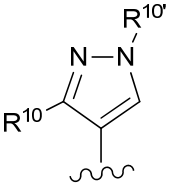
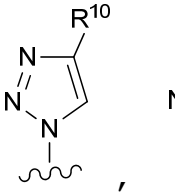
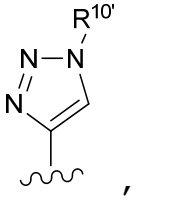
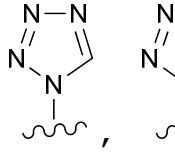
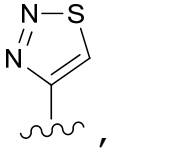
R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, CF_3, CN, $C(=O)NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, el arilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

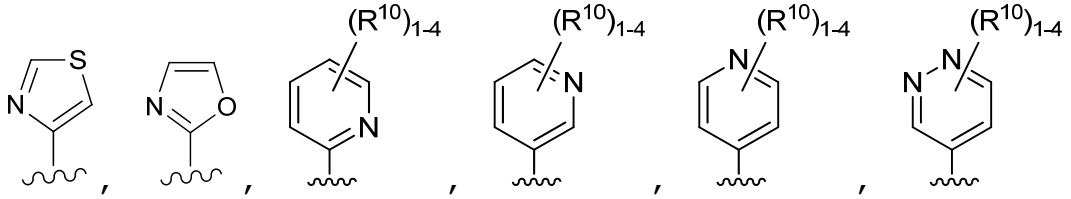
R^5 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

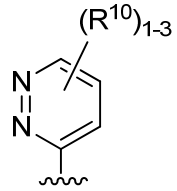
R^6 se selecciona independientemente de H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH_2, $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, -

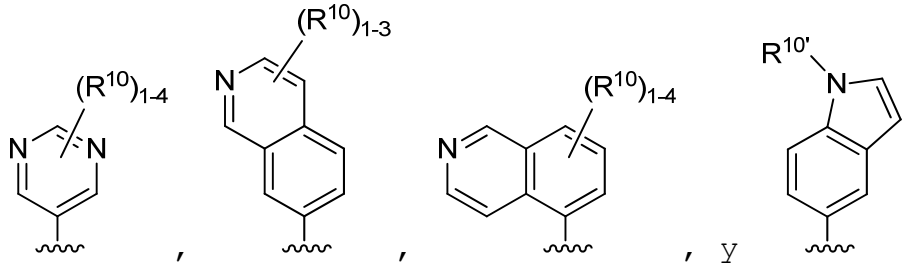
$(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4} alquilo, -$(CH_2)_n$-OC_{1-4} alquilo, -$(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo, -$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y -O-$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^7 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br y metilo;

R^{8a} se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, -$(CH_2)_n$CN, -$(CH_2)_n$$NH_2$, CH_3CHF_2, $CCH3F_2$, CF_3, OH, OCH_3, OCF_3, $OCHF_2$, C(=O)CH_3, C(=O)OH, C(=O)OCH_3, C(=O)NH_2, C(=O)$NHCH_2CF_3$, C(=O)$NHCH_2Ph$, NHC(=O)OCH_3, NHC(=O)CF_3,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,







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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, metilo, etilo, isopropilo y OCH_3;

R^{8d} se selecciona independientemente de H, F y Cl;

R^{8e} se selecciona independientemente de H, F y Cl;

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $CONR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

$R^{10'}$ se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}) y $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11});

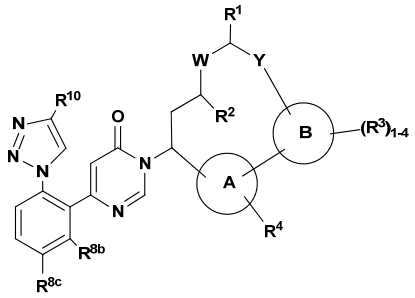
R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo opcionalmente sustituido con R^{11}, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2; y

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

5. Compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque tiene la Fórmula (IIc):



(IIc)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

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

el anillo B es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N y NR^{3c};

W se selecciona independientemente de $(CR^1R^2)_{1-2}$, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

Y se selecciona independientemente de $-CH_2NH-$, $-NHC(=O)-$ y $-C(=O)NH-$;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, D, F, C_{1-4} alquilo e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, halógeno, haloalquilo, C_{1-4}alquilo (opcionalmente sustituido con R^6) y CN;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, haloalquilo, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{0-2}-OH$, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n-$heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, CF_3, CN; $C(=O)NH_2$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros;

R^6 se selecciona independientemente de H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH_2, $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, -

$(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4} alquilo, -$(CH_2)_n$-OC_{1-4} alquilo, -$(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo, -$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y -O-$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, -$(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), -$(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, C(=O)$NR^{12}R^{12}$, C(=O)OR^{12}, Si(C_{1-4} alquilo)$_3$, -$(CH_2)_n$-OR^{12}, -$(CH_2)_n$-$NR^{12}R^{12}$, -S(=O)$_p$$C_{1-6}$ alquilo, NR^{12}S(=O)$_p$$C_{1-6}$ alquilo y S(=O)$_p$$NR^{12}R^{12}$;

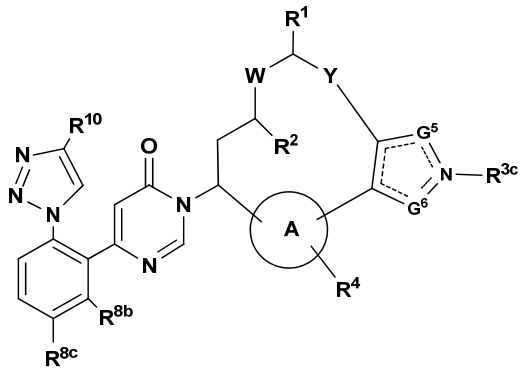
R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, -$(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2; y

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

6. Compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque tiene la Fórmula (IId):



(IId)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

---- es un enlace opcional;

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

W se selecciona independientemente de CHR^{1a}, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

G^5 se selecciona independientemente de CH_2 y NR^{3c};

G^6 se selecciona independientemente de CH_2 y NR^{3c};

siempre que G^5 sea CH_2, G^6 sea NR^{3c}; siempre que G^5 sea NR^{3c}, G^6 sea CH_2 y solo un R^{3c} esté presente en el anillo;

Y se selecciona independientemente de -NHC(=O)- y -C(=O)NH;

R^1 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de H, D, F, CH_3 y

OH;

R^2 se selecciona independientemente de H, D y OH;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, haloalquilo, C_{1-4}alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), $-(CH_2)_{0-2}$-OH, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{0-2}$-$C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con R^6, heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R^6, y heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R^6;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, CF_3, CN y $C(=O)NH_2$;

R^6 se selecciona independientemente de H, $-(CH_2)_n$-OH, =O, NH_2, $-(CH_2)_n$-CN, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n$-$C(=O)OH$, $-(CH_2)_n$-$C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n$-OC_{1-4} alquilo, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y -O-$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), arilo, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido

con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

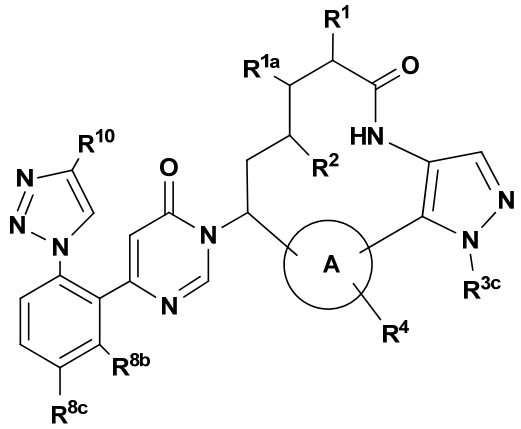
R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2; y

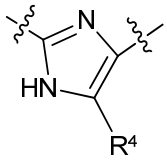
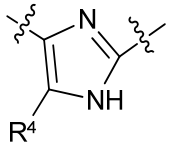
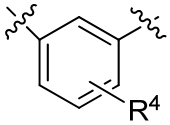
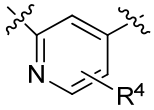
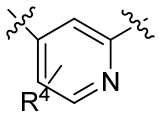
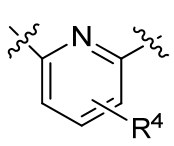
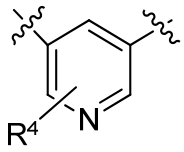
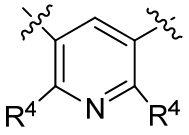
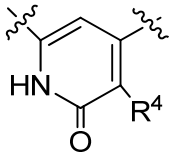
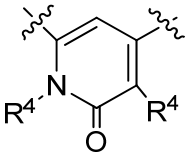
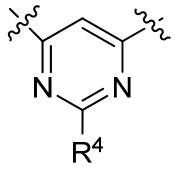
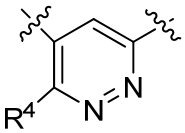
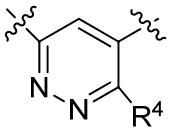
p, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2.

7. Compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque tiene la Fórmula (IIe):



(IIe)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

R^1 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de H, D, F, CH_3 y OH;

R^2 se selecciona independientemente de H, D y OH;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, CHF_2, CD_3, CH_3, CH_2CH_2OH, $CH_2C(=O)OH$, SO_2CH_3, fenilo opcionalmente sustituido con R^6, y heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con R^6;

R^4 se selecciona independientemente de H, F y $C(=O)NH_2$;

R^6 se selecciona independientemente de H, $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH_2, $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y $-O-(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con

R^{10};

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

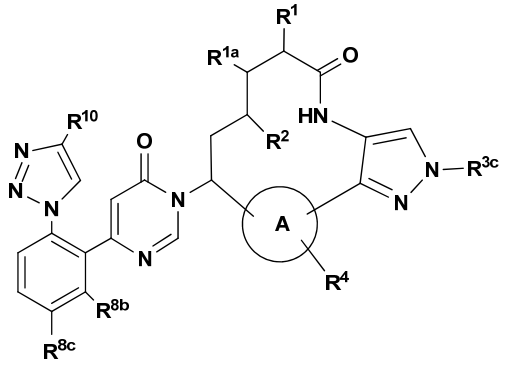
R^{10} se selecciona independientemente de H, CF_3, CHF_2, CH_2F, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), heteroarilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo; y

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

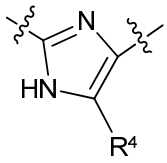
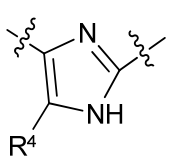
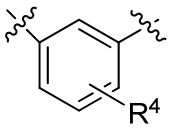
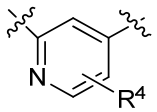
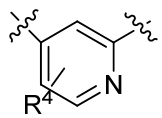
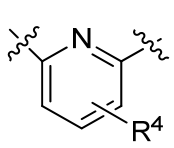
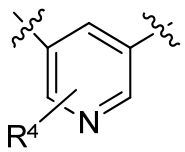
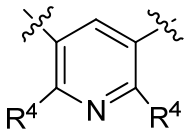
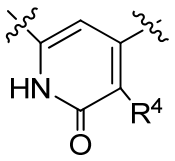
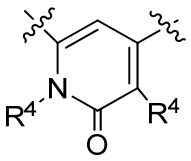
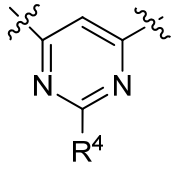
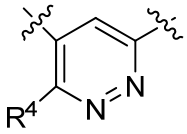
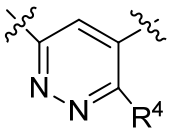
8. Compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque tiene la Fórmula (IIf):



(IIf)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  ;

R^1 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de H, D, F, CH_3 y OH;

R^2 se selecciona independientemente de H, D y OH;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, CHF_2, CD_3, CH_3,

SO_2CH_3, fenilo opcionalmente sustituido con R^6, y heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos con R^6, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos con R^6;

R^4 se selecciona independientemente de H y F;

R^6 se selecciona independientemente de OH, =O, NH_2, CN, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n-$heterociclilo de 4 a 10 miembros, y $-O-(CH_2)_n-$heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

R^{10} se selecciona independientemente de H, CF_3, CHF_2, $C(CH_3)_2OH$, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-O-$heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

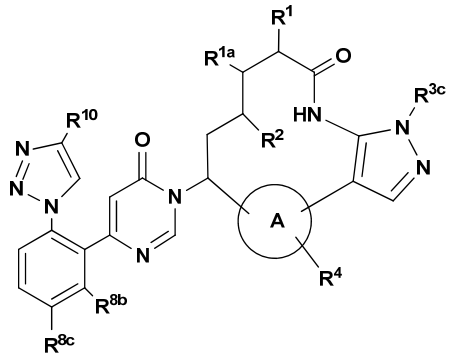
R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,

forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo; y

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

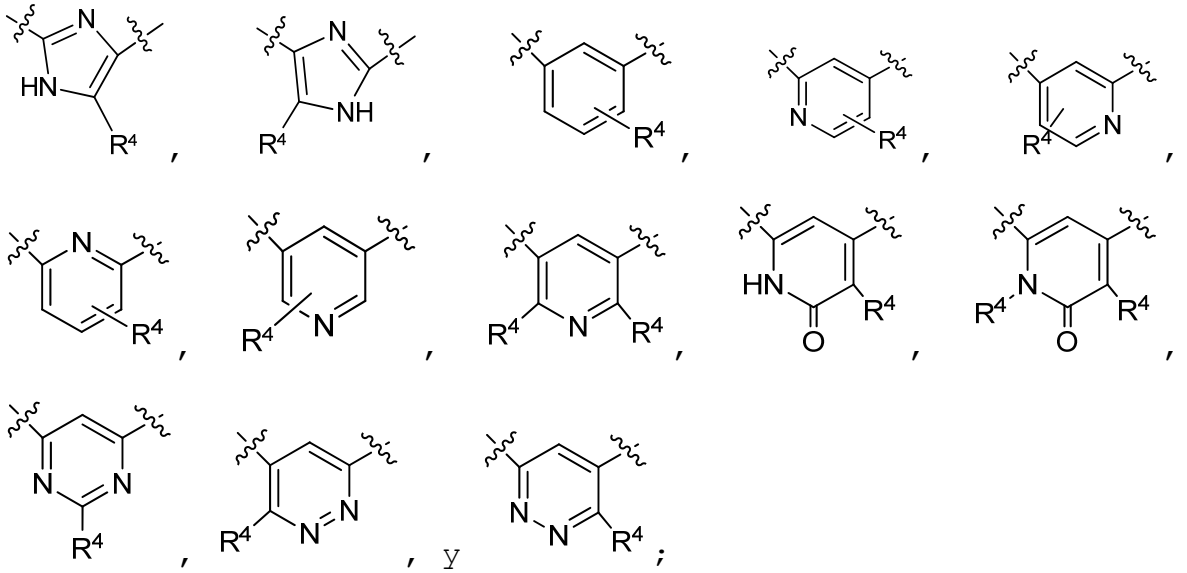
9. Compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque tiene la Fórmula (IIg):



(IIg)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de



R^1 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de H, F, CH_3 y OH;

R^2 se selecciona independientemente de H y OH;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, CHF_2, CD_3 y CH_3;

R^4 se selecciona independientemente de H y F;

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

R^{10} se selecciona independientemente de H, CF_3, CHF_2, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$, $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$, $-S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo, $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ alquilo y $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

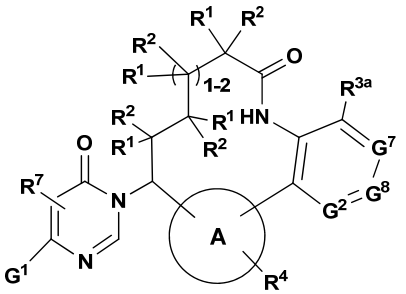
R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo; y

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

10. Compuesto de conformidad con la reivindicación 2,

caracterizado porque tiene la Fórmula (IIIb):



(IIIb)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

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

G^1 se selecciona independientemente de arilo, C_{3-6}cicloalquilo y un heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el arilo, cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen con 1-4 R^8;

G^2 se selecciona independientemente de N y CR^{3b};

G^7 se selecciona independientemente de N y CR^3;

G^8 se selecciona independientemente de N y CR^3;

siempre que al menos uno de G^2, G^6 y G^7 sea N;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, halógeno, CF_3, C_{1-6} alquilo e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, halógeno, haloalquilo, C_{1-4}alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), C_{2-4}alquenilo (opcionalmente sustituido con R^6), CN, NO_2, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$, $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$, $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$, -

$(CH_2)_n$-N=CHNR^{5}R^5, -$(CH_2)_n$-NHC(=O)NR^{5}R^5, -$(CH_2)_n$-C(=O)NR^{5}R^5, -$(CH_2)_n$-NHC(S)NR^{9}C(=O)R^5, -$(CH_2)_n$-S(=O)$_p$$C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con R^{11}, -$(CH_2)_n$-S(=O)$_p$NR^{5}R^5, -$(CH_2)_n$-NHS(=O)$_p$NR^{5}R^5, -$(CH_2)_n$-NHS(=O)$_p$$C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con R^{11}, -$(CH_2)_n$-C_{3-10} carbociclilo y -$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6; opcionalmente, dos grupos R^3 adyacentes en el carbociclilo y heterociclilo pueden formar un anillo opcionalmente sustituido con R^6;

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

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

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, CF_3 CN, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y un heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, arilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^5 se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, amino sustituido), -$(CH_2)_n$-C_{3-10} carbociclilo y -$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^6 se selecciona independientemente de -$(CH_2)_n$-OH, =O, NH_2, -$(CH_2)_n$-CN, halógeno, C_{1-6} alquilo, -$(CH_2)_n$-C(=O)OH, -

$(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4} alquilo, -$(CH_2)_n$-OC_{1-4} alquilo, -$(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo, -$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros y -O-$(CH_2)_n$-heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^7 se selecciona independientemente de H, F, Cl y metilo;

R^8 se selecciona independientemente de H, halógeno, CN, NH_2, C_{1-6} alquilo, haloalquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, C_{3-6} cicloalquilo y heterociclilo de 4 a 12 miembros en donde el arilo, el cicloalquilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, -$(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), -$(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, C(=O)$NR^{12}R^{12}$, C(=O)OR^{12}, Si(C_{1-4} alquilo)$_3$, -$(CH_2)_n$-OR^{12}, -$(CH_2)_n$-$NR^{12}R^{12}$, -S(=O)$_p$$C_{1-6}$ alquilo, NR^{12}S(=O)$_p$$C_{1-6}$ alquilo y S(=O)$_p$$NR^{12}R^{12}$;

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, -$(CH_2)_n$-OH, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

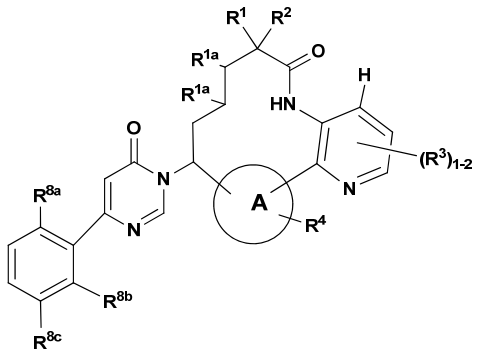
R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,

forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2; y

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

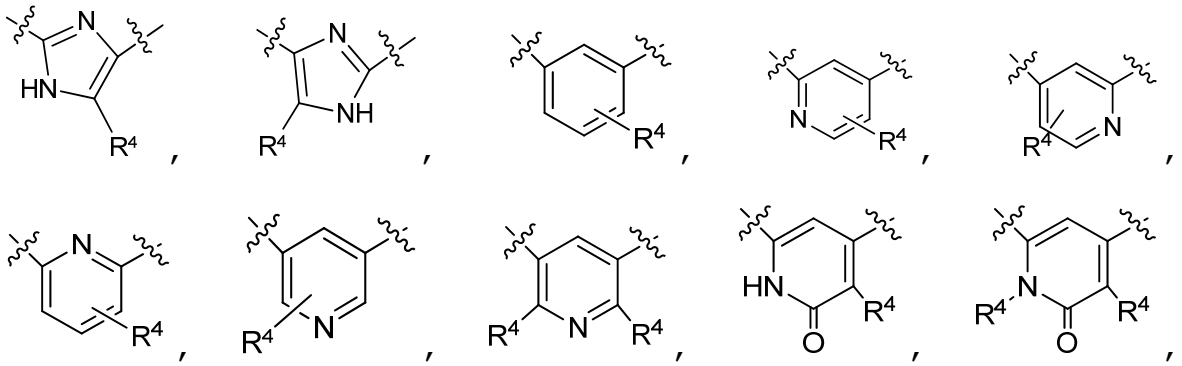
11. Compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque tiene la Fórmula (IVa):

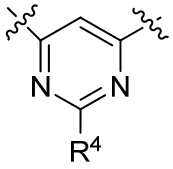
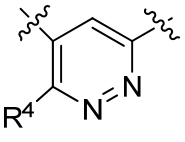
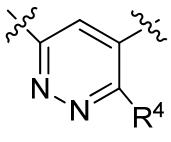


(IVa)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente de




, 
, y 
;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, F, C_{1-4} alquilo y OH;

R^{1a}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, CH_3 y OH;

R^3 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, I, C_{2-4}alquenilo (C(=O)OH opcionalmente sustituido), CN y -$(CH_2)_n$-OH;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, OC_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo, CN, C_{3-6} cicloalquilo, arilo y un heterociclilo de 5 a 6 miembros, en donde el cicloalquilo, arilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^6 se selecciona independientemente de OH, NH_2 ,halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, -$(CH_2)_n$-C(=O)OH, -$(CH_2)_n$-C(=O)OC_{1-4} alquilo, -$(CH_2)_n$-OC_{1-4} alquilo, =O, C_{3-6} cicloalquilo, heterociclilo de 4 a 10 miembros, y -O-heterociclilo de 4 a 10 de miembros, en donde el cicloalquilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

R^{8a} se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, OCH_3, OCF_3, CH_3, C(=O)CH_3, CF_3, $OCHF_2$, NHC(=O)C_{1-4} alquilo, arilo, C_{3-6} cicloalquilo, y heterociclilo de 4 a 12 miembros, en donde el arilo, el cicloalquilo y el heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^{10};

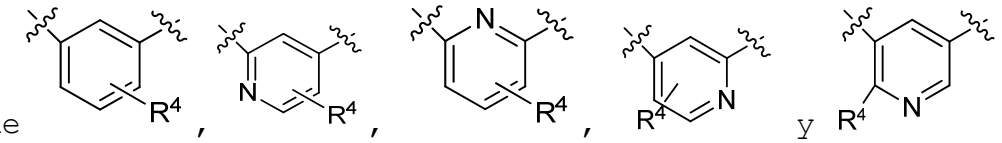
R^{8b} se selecciona independientemente de H y F;

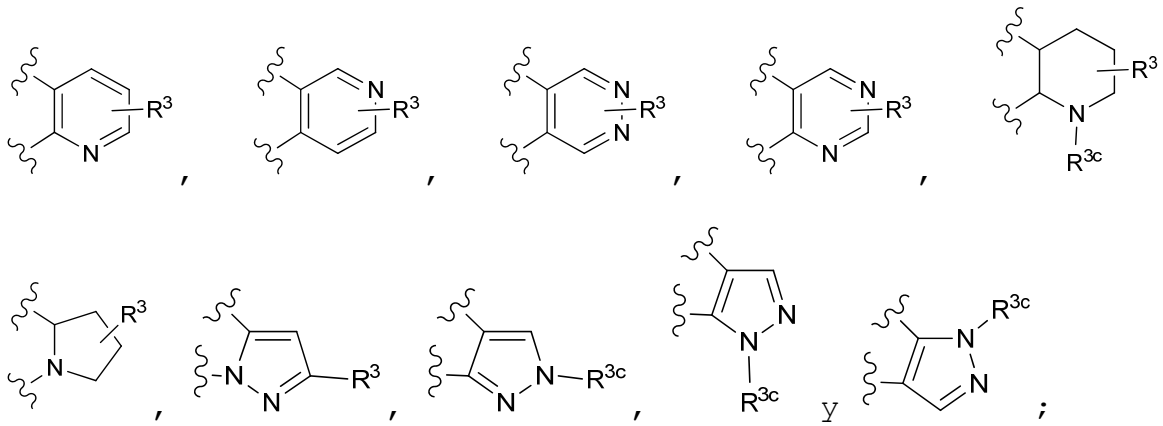
R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

R^{10} se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, -C_{3-6} cicloalquilo, F, Cl, Br, CF_3, CHF_2, CN y OC_{1-5} alquilo; y

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

12. Compuesto de conformidad con la reivindicación 3 o un estereoisómero, un tautómero, una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, caracterizado porque:

el anillo A se selecciona independientemente de  ;

el anillo B se selecciona independientemente de  ;

W se selecciona independientemente de CHR^{1a}, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

R^1 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de H, F, CH_3 e hidroxilo;

R^2 se selecciona independientemente de H e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, =O, F, CHF_2, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CH_3, CN, $-(CH_2)_{0-2}$-OH, OC_{1-4} alquilo, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{0-1}$-C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo y $-NHC(=O)OC_{1-4}$ alquilo;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, CF_2H,CF_3, C_{1-4} alquilo y CD_3;

R^4 se selecciona independientemente de H y F;

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H y Cl.

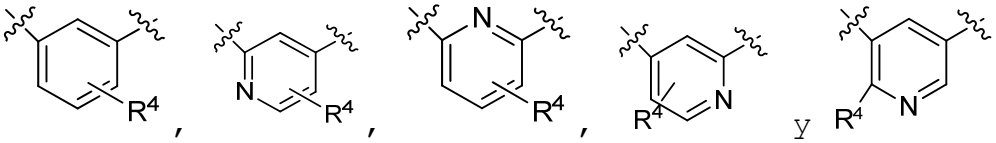
R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), arilo, $-(CH_2)_n$-C_{3-6} cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n$-O-heterociclilo de 4 a 10 miembros, F, Cl, Br, CN, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$ y $-(CH_2)_n$-OR^{12};

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno y C_{15} alquilo; y

n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4.

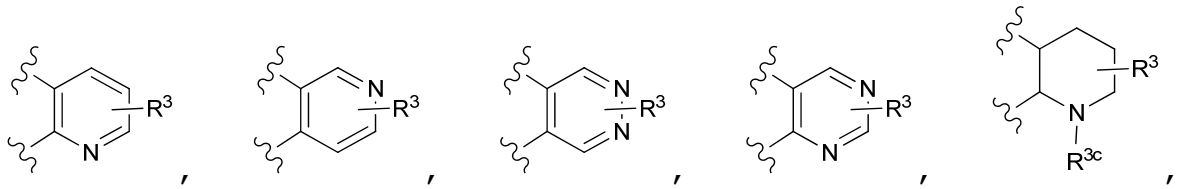
13. Compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o un estereoisómero, un tautómero, una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, caracterizado porque:

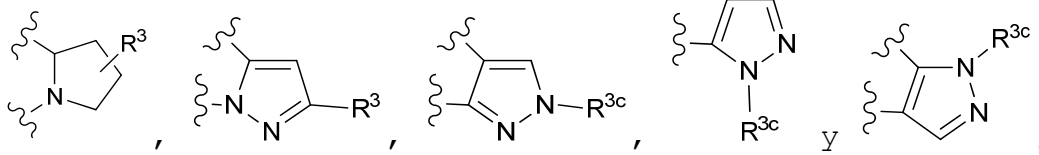
el anillo A se selecciona independientemente de



;

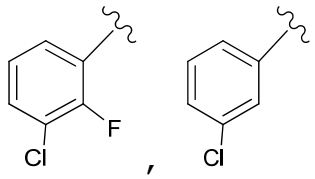
el anillo B se selecciona independientemente de



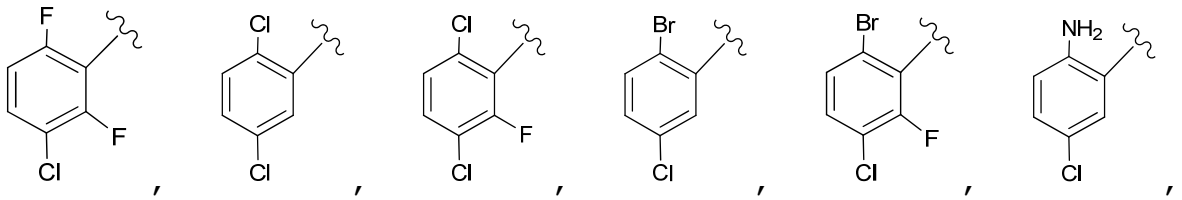


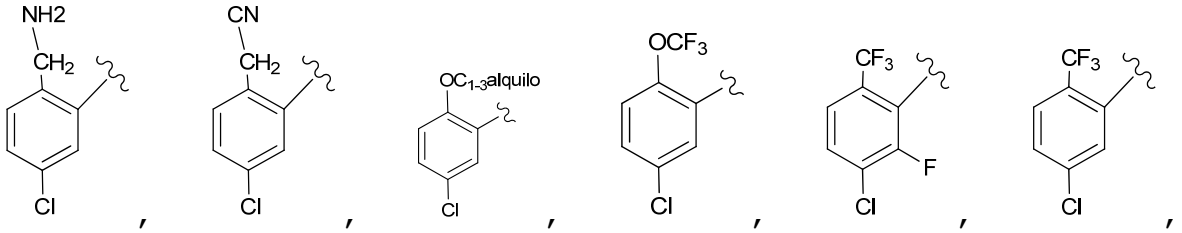
;

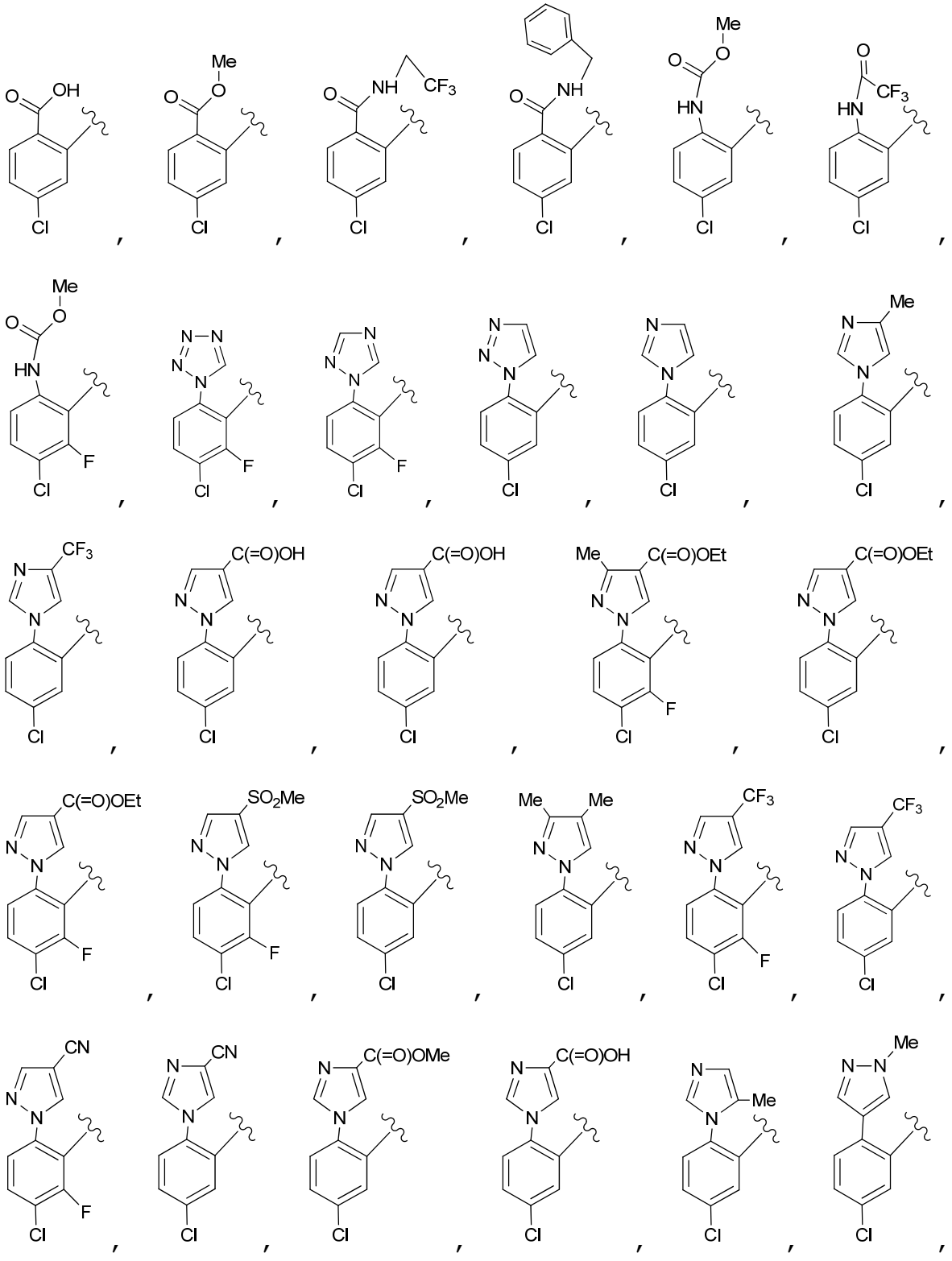
G^1 se selecciona independientemente de

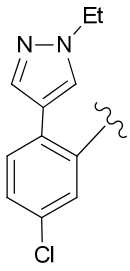
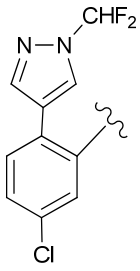
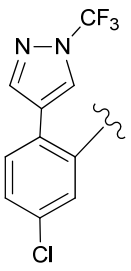
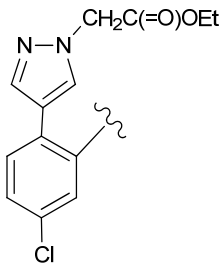
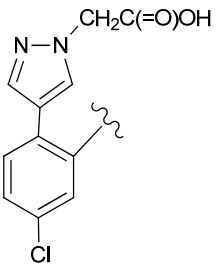


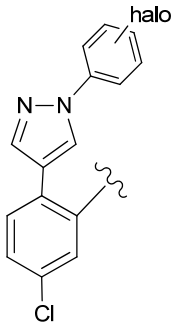
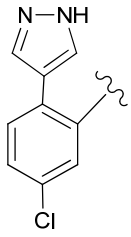
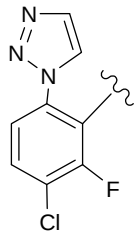
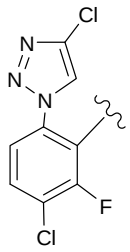
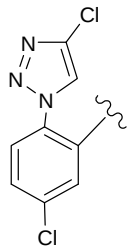
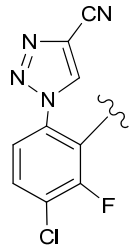
,

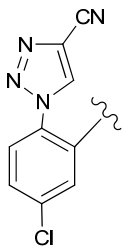
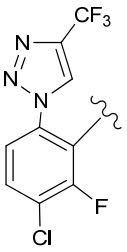
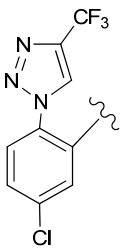
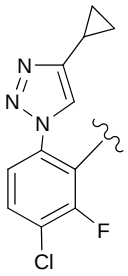
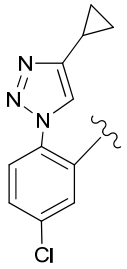
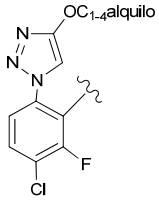


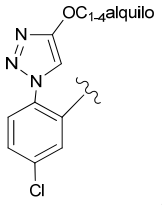
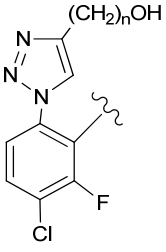
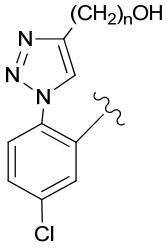
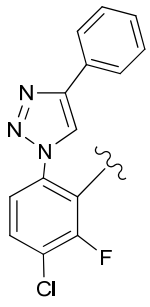
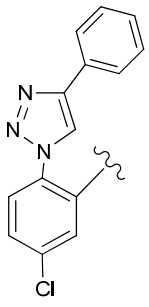
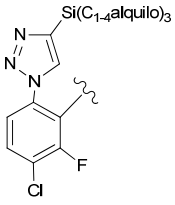


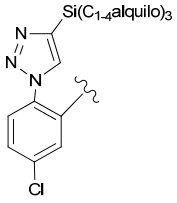
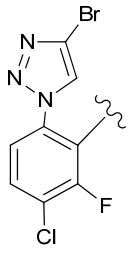
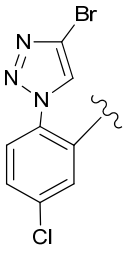
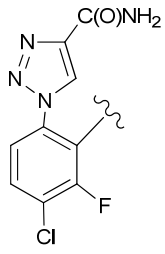
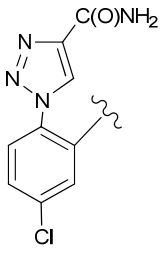
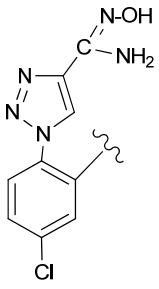


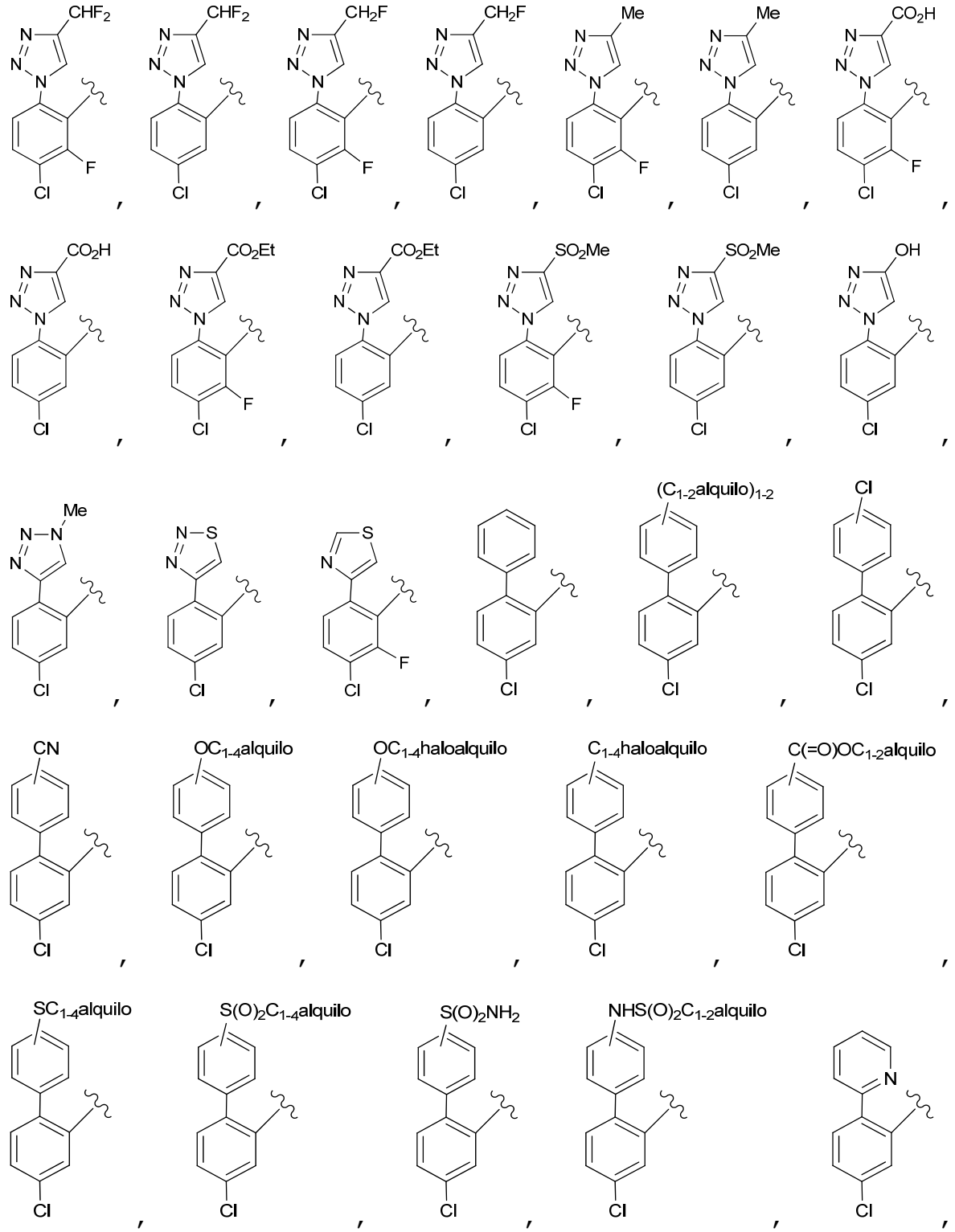

Et
Cl
,

CHF2
Cl
,

CF3
Cl
,

CH2C(=O)OEt
Cl
,

CH2C(=O)OH
Cl
,

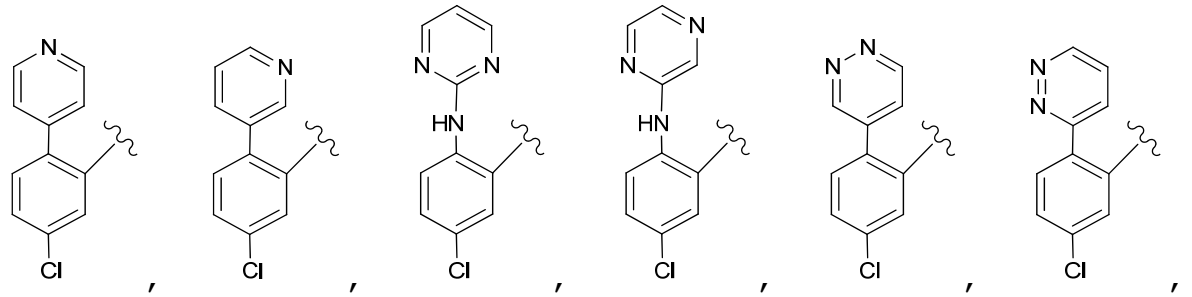
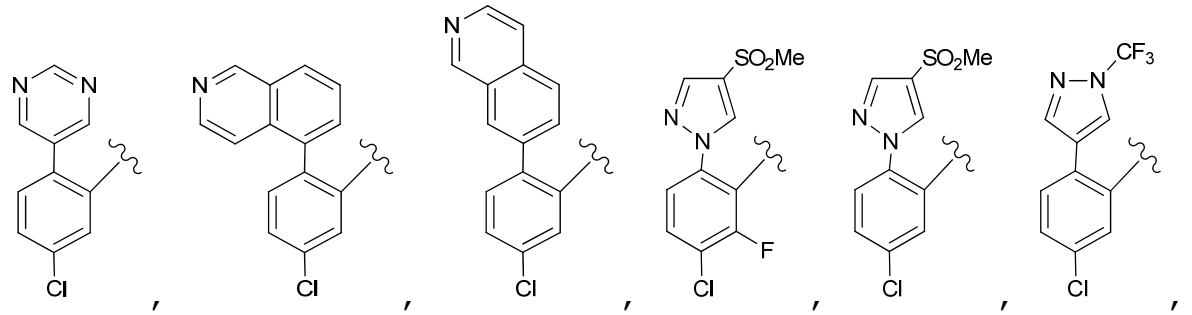
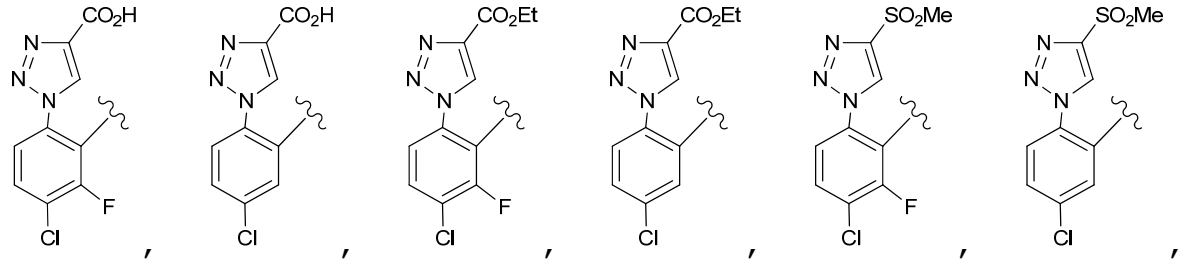
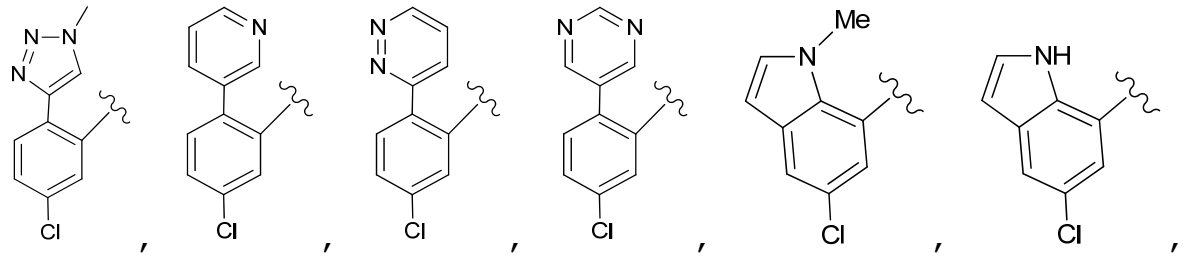
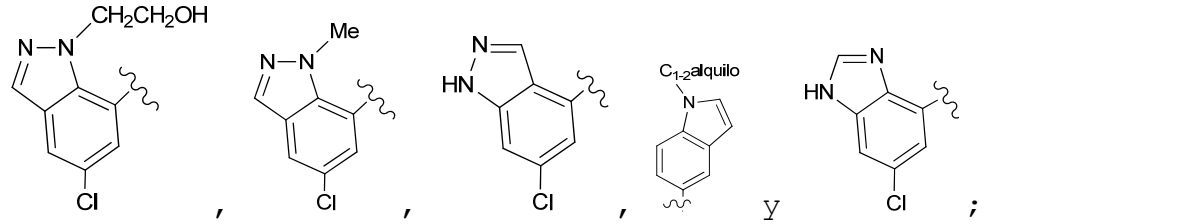

halo
Cl
,

NH
Cl
,

F
Cl
,

Cl
F
Cl
,

Cl
F
Cl
,

CN
F
Cl
,


CN
Cl
,

CF3
F
Cl
,

CF3
Cl
,

F
Cl
,

Cl
,

OC1-4alquilo
F
Cl
,


OC1-4alquilo
Cl
,

(CH2)nOH
F
Cl
,

(CH2)nOH
Cl
,

F
Cl
,

Cl
,

Si(C1-4alquilo)3
F
Cl
,


Si(C1-4alquilo)3
Cl
,

Br
F
Cl
,

Br
Cl
,

C(O)NH2
F
Cl
,

C(O)NH2
Cl
,

N-OH
NH2
Cl
,


CHF2
CH2F
Me
CO2H
CO2Et
SO2Me
OH
(C1-2alquilo)1-2
CN
OC1-4alquilo
OC1-4haloalquilo
C1-4haloalquilo
C(=O)OC1-2alquilo
SC1-4alquilo
S(O)2C1-4alquilo
S(O)2NH2
NHS(O)2C1-2alquilo

W se selecciona independientemente de CHR^1, O, NH y $N(C_{1-4}$ alquilo);

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

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H, F, C_{1-4} alquilo e hidroxilo;

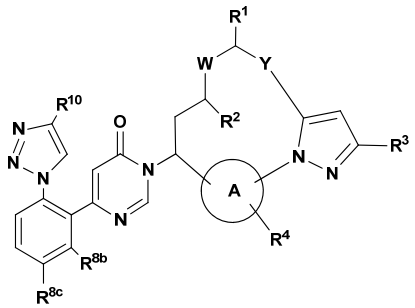
R^3 se selecciona independientemente de H, =O, F, CHF_2, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, CH_3, CN, $-(CH_2)_{0-2}$-OH, OC_{1-4} alquilo, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_{0-1}$-C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo y $-NHC(=O)OC_{1-4}$ alquilo;

R^{3c} se selecciona independientemente de H, CF_2H, CF_3, C_{1-4} alquilo y CD_3;

R^4 se selecciona independientemente de H, F y C_{1-4} alquilo; y

R^7 es H.

14. Compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque tiene la Fórmula (V):



(V)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

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

W se selecciona independientemente de CHR^{1a}, O, NH y

$N(C_{1-4}$ alquilo);

R^1 se selecciona independientemente de H y C_{1-4} alquilo;

R^{1a} se selecciona independientemente de H, F, CH_3 e hidroxilo;

R^2 se selecciona independientemente de H e hidroxilo;

R^3 se selecciona independientemente de H, haloalquilo, C_{1-4}alquilo (opcionalmente sustituido con R^6), F, CN, $C(=O)C_{1-4}$ alquilo, C(=O)OH, $C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-S(=O)_2C_{1-4}$alquilo y $-NHC(=O)OC_{1-4}$ alquilo;

R^4 se selecciona independientemente de H, OH, F, Cl, Br, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, CF_3 y CN;

R^5 se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, amino sustituido), $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ carbociclilo y $-(CH_2)_n-$heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el carbociclilo y heterociclilo se sustituyen opcionalmente con R^6;

R^6 se selecciona independientemente de $-(CH_2)_n-OH$, =O, NH_2, $-(CH_2)_n-CN$, halógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_n-C(=O)OH$, $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ alquilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n-$heterociclilo de 4 a 10 miembros y $-O-(CH_2)_n-$heterociclilo de 4 a 10 miembros, en donde el cicloalquilo y heterociclilo se sustituyen

opcionalmente con R^{10};

R^7 se selecciona independientemente de H, F, Cl y metilo;

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

R^{8c} se selecciona independientemente de H, F, Cl, CH_3 y OCH_3;

R^{10} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ cicloalquilo (opcionalmente sustituido con R^{11}), $-(CH_2)_n-O-$heterociclilo de 4 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con R^{11}), F, Cl, Br, CN, NO_2, =O, $C(=O)NR^{12}R^{12}$, $C(=O)OR^{12}$, $Si(C_{1-4}$ alquilo$)_3$, $-(CH_2)_n-OR^{12}$ y $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$;

R^{11}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, C_{1-5} alquilo, $-(CH_2)_n-OH$, C_{3-6} cicloalquilo y fenilo;

R^{12}, en cada caso, se selecciona independientemente de H, C_{1-5} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo y heterociclilo, o R^{12} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo;

n, en cada caso, es un entero seleccionado independientemente de 0, 1 y 2; y

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

15. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende uno o más compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un portador o diluyente aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

16. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o un estereoisómero, un tautómero o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico para usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico donde el trastorno tromboembólico se selecciona de trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cavidades cardíacas o en la circulación periférica.

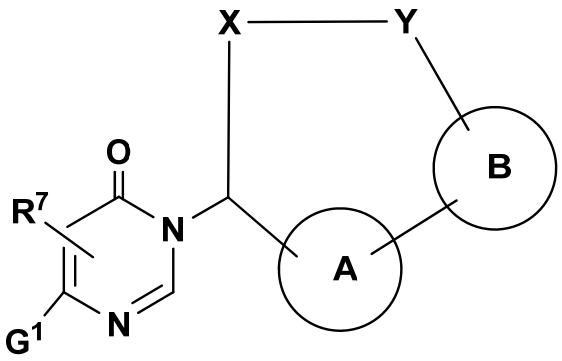
17. Compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 16, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, apoplejía, ateroesclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis provocada por

implantes, dispositivos o procedimientos médicos en donde la sangre está expuesta a una superficie arterial que promueve la trombosis.

18. Compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o un estereoisómero, un tautómero o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para usarse en el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

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



(I)

o estereoisómeros, tautómeros o sales de aquellos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde todas las variables son como se definen en la presente. Estos compuestos son inhibidores selectivos del factor XIa o inhibidores duales de FXIa y calicreína plasmática. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a métodos para tratar trastornos tromboembólicos y/o inflamatorios mediante su uso.