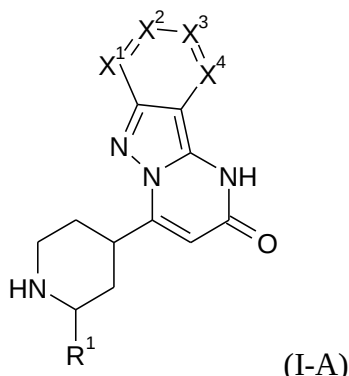


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Examen de Forma)

1. Un compuesto de la fórmula (I-A)



en donde

R¹ se selecciona entre hidrógeno y C₁-C₄ alquilo;

X¹ se selecciona entre nitrógeno y C-R²;

X² se selecciona entre nitrógeno y C-R³;

X³ se selecciona entre nitrógeno y C-R⁴;

X⁴ se selecciona entre nitrógeno y C-R⁵;

con la salvedad de que 0, 1 o 2 de X¹ a X⁴ son nitrógeno; y

R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, halógeno, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alqueno, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ haloalcoxi, ciano, amino, nitro, mono- o dialquilamino, hidroxilo, tiol, carboxilo, C₃-C₇ cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre C₁-C₄ alquilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, y C₁-C₄ haloalcoxi, o

un grupo de una fórmula seleccionada entre -CO-NR⁷R⁸, -NH-CO-R⁹, -CO-O-R⁹, -CO-R⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR¹¹R¹², -SR¹⁰, CH₂CN, -CH₂NR¹¹R¹², -CH₂OR¹⁰, donde

R⁷ y R⁸ en forma independiente entre sí representan hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₆ arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

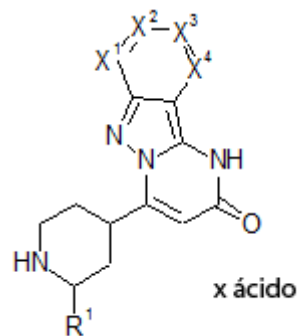
R⁹ representa, C₁-C₄ alquilo, C₆ arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

R¹⁰ representa C₁-C₄ alquilo;

R¹¹ y R¹² en forma independiente entre sí representan hidrógeno, y C₁-C₄ alquilo;

con la salvedad de que cero, uno, dos o tres de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno, y sales, solvatos, y solvatos de las sales.

2. Un compuesto de la fórmula (I-B)



(I-B)

en donde R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son como se definen en la Reivindicación 1, y sales, solvatos, y solvatos de las sales.

3. Un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se define en la Reivindicación 1 o 2, en donde

R^1 se selecciona entre hidrógeno y C_1 - C_4 alquilo;

X^1 se selecciona entre nitrógeno y C - R^2 ;

X^2 se selecciona entre nitrógeno y C - R^3 ;

X^3 se selecciona entre nitrógeno y C - R^4 ;

X^4 se selecciona entre nitrógeno y C - R^5 ;

con la salvedad de que 0, 1 o 2 de X^1 a X^4 son nitrógeno; y

R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno, halógeno, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 alqueno, C_1 - C_4 haloalquilo, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_4 haloalcoxi, ciano, amino, nitro, mono- o dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, C_3 - C_7 cicloalquilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre C_1 - C_4 alquilo, y fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, C_1 - C_4 alcoxi, y C_1 - C_4 haloalcoxi;

con la salvedad de que cero, uno, dos o tres de R^2 a R^5 son diferentes de hidrógeno, y sales, solvatos, y solvatos de las sales.

4. Un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 en donde

R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

X^1 es C - R^2

X^2 es C - R^3

X^3 es C - R^4

X^4 es C - R^5 ; y

R^2 , R^3 , y R^4 , se seleccionan en forma independiente entre sí entre hidrógeno y flúor;

R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, C_1 - C_4 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_4 haloalcoxi, ciano, amino, nitro, dialquilamino, hidroxilo, carboxilo, C_3 - C_7 cicloalquilo, triazolilo (unido a través de N), tiazolilo, tienilo, piridilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo (unido a través de N o C), donde el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre C_1 - C_4 alquilo, y fenilo, donde el

fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ haloalquilo, C₁-C₄ alcoxi, y C₁-C₄ haloalcoxi;

con la salvedad de que cero, uno, o dos de R² a R⁵ son diferentes de hidrógeno, y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

5. Un compuesto de la fórmula (I-A) o (I-B) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 en donde

R¹ es hidrógeno;

X¹ es C-R²

X² es C-R³

X³ es C-R⁴

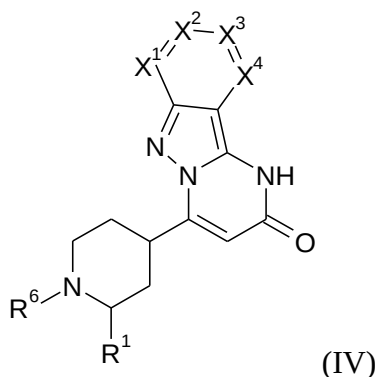
X⁴ es C-R⁵

R² a R⁴ son hidrógeno, y

R⁵ es cloro;

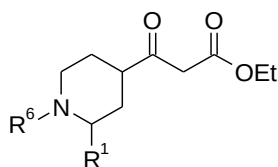
y sus sales, solvatos, y solvatos de las sales.

6. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (IV)



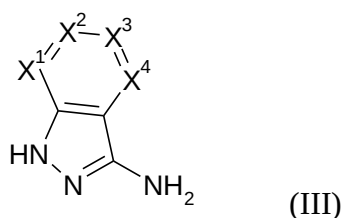
en donde R¹, X¹, X², X³, y X⁴ tienen en cada caso los significados definidos en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 y R⁶ representa un grupo protector de amino seleccionado el grupo que consiste en *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonio, metilo, etilcarbamato, carbamato de trimetilsililetilo, carbamato de p-metoxibencilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo y bencilo o bencilamina sustituido o insustituido, donde

[A] un compuesto de la fórmula (II-A)



(II-A),

en donde R¹ tiene el significado provisto precedentemente y R⁶ representa un grupo protector de amino, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III)



en donde X¹, X², X³, y X⁴ tienen en cada caso los significados provistos

precedentemente,

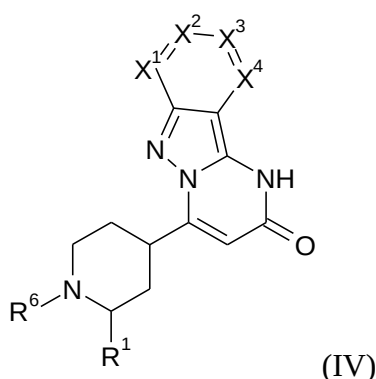
en un solvente inerte seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, 1-metoxi-2-propanol, *tert*-butanol, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter, dietilen glicol dimetil éter, benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, fracciones de aceite mineral, diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno, clorobenceno, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), o mezclas de los mismos,

en presencia o ausencia de una base seleccionada del grupo que consiste en trietilamina, diisopropiletilamina, fosfato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio y carbonato de calcio,

en un rango de temperatura entre 50 °C y 250 °C,

a una presión atmosférica de 15 bar,

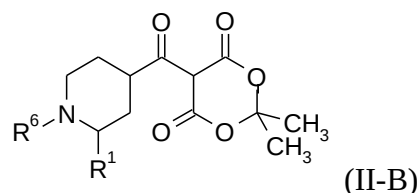
para dar un compuesto de la fórmula (IV)



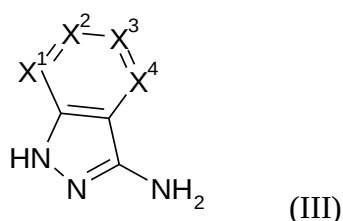
en donde R¹, R⁶, X¹, X², X³, y X⁴ tienen en cada caso el significado provisto precedentemente,

o

[B] un compuesto de la fórmula (II-B)



en donde R¹ tiene el significado provisto precedentemente y R⁶ representa un grupo protector de amino tal como se definió para el compuesto de la fórmula (IV), se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (III)



en donde X¹, X², X³, y X⁴ tienen en cada caso los significados provistos precedentemente,

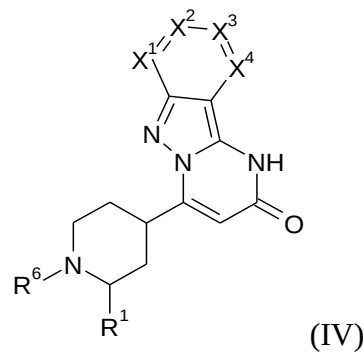
en un solvente inerte seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, 1-metoxi-2-propanol, *tert*-butanol, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter, dietilen glicol dimetil éter, benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano,

fracciones de aceite mineral, diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno, clorobenceno, acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP) y mezclas de los mismos,

en presencia o ausencia de una base seleccionada del grupo que consiste en trietilamina, diisopropiletilamina, fosfato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio y carbonato de calcio,

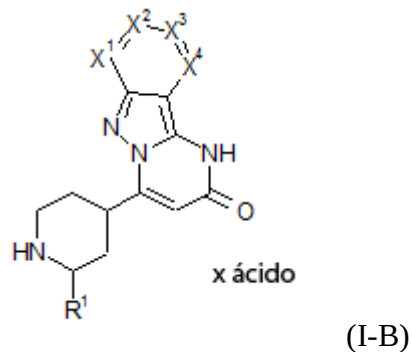
en un rango de temperatura entre 0 °C y 100 °C,

para dar un compuesto de la fórmula (IV)



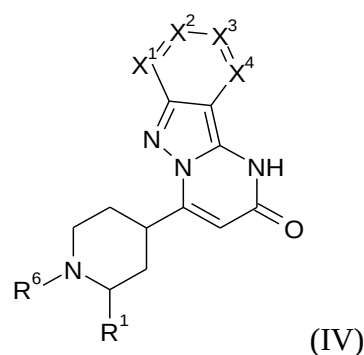
en donde R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 tienen en cada caso los significados definidos en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 y R^6 representa un grupo protector de amino.

7. Un proceso para preparar compuestos de la fórmula (I-B)



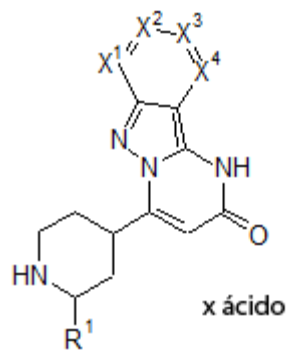
en donde R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 tienen en cada caso los significados definidos en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5,

donde un compuesto de la fórmula (IV)



en donde R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 tienen en cada caso los significados definidos en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, y R^6 representa un grupo protector de amino separable por ácido, se hace reaccionar con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido ascórbico, y ácido salicílico,

para dar un compuesto de la fórmula (I-B)



8. Un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (I-A) como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, donde el compuesto de fórmula (I-B) como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 6 se trata con una base seleccionada del grupo que consiste en amoníaco, hidróxido de sodio, NaHCO₃ y Na₂CO₃ o se trata con un método cromatográfico adecuado utilizando un eluyente básico.
9. Un medicamento, que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en combinación con un auxiliar inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
10. Un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en combinación con un compuesto activo adicional que se elige del grupo que consiste en Factor VIII, Factor IX, Factor VIIa, concentrados de complejo de protrombina activada (aPCC) o concentrados de complejo de protrombina (PCC), ácido ε-aminocaproico, etamsilato, ácido paraaminobutil benzoico, ácido tranexámico, desmopresina, danazol, píldoras anticonceptivas orales combinadas (COCP), sistema intrauterino con progestina, agonistas de receptor de glucocorticoide, analgésicos, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID).
